

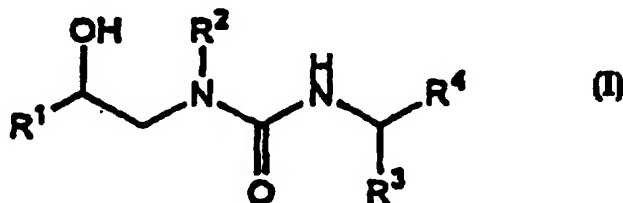


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07C 275/10, 275/24, C07D 233/64, 209/00, A61K 31/415, 31/22, 31/17	A1	(11) 国際公開番号 WO96/14293 (43) 国際公開日 1996年5月17日 (17.05.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02236 (22) 国際出願日 1995年11月1日 (01.11.95) (30) 優先権データ 特願平6/270957 1994年11月4日 (04.11.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 河嶋洋一 (KAWASHIMA, Yoichi) [JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 藤村健一 (FUJIMURA, Ken-ichi) [JP/JP] 〒578 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-708号 Osaka, (JP) 須原 寛 (SUHARA, Hiroshi) [JP/JP] 〒532 大阪府大阪市淀川区塚本5丁目6番4-201号 Osaka, (JP) 宮脇宣明 (MIYAWAKI, Nobuaki) [JP/JP] 〒669-13 兵庫県三田市弥生が丘4丁目1番1号 Hyogo, (JP)		藤田裕子 (FUJITA, Yuko) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区菅原5丁目11番19-102号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外 (KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, CN, FI, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。

(54) Title : NOVEL 1,3-DIALKYLUREA DERIVATIVE HAVING HYDROXYL GROUP

(54) 発明の名称 ヒドロキシ基を含有する新規1,3-ジアルキルウレア誘導体

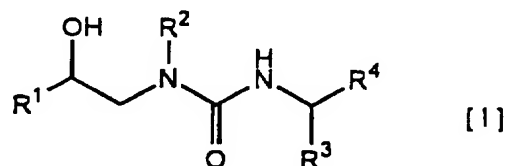


(57) Abstract

A compound represented by general formula (I) and salts thereof, wherein R¹ and R⁴ represent carboxyl optionally converted into an ester, amide or hydroxamate group; R² represents lower alkyl or phenyl lower alkyl; and R³ represents hydrogen, lower alkyl, amino lower alkyl, lower alkylamino lower alkyl, hydroxy lower alkyl, mercapto lower alkyl, carboxy lower alkyl, lower alkoxycarbonyl lower alkyl, imidazolyl lower alkyl, indolyl lower alkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted phenyl lower alkyl, optionally substituted naphthyl or optionally substituted naphthyl lower alkyl. The compound has an inhibitory effect on endopeptidase 24.11 and being useful as a remedy for cardiovascular diseases such as cardiac insufficiency and hypertension, kidney diseases such as renal insufficiency, gastrointestinal disorders such as diarrhea and gastric hyperacidity, endocrine/metabolic diseases such as obesity, and autoimmune diseases such as rheumatism, and as an analgesic agent for muscular pain, hemicrania, etc.

(57) 要約

本発明は



[R¹ と R⁴ はエステル、アミドまたはヒドロキシカルボン酸に変換されていてもよいカルボキシル基、R² は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基、R³ は水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、イミダゾリル低級アルキル基、インドリル低級アルキル基、(置換)フェニル基、(置換)フェニル低級アルキル基、(置換)ナフチル基または(置換)ナフチル低級アルキル基である]で示される化合物およびその塩類である。

本発明による化合物は、エンドペプチダーゼ 24. 11 に対して阻害作用を有し、心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患等の治療剤および筋肉痛、片頭痛等に対する鎮痛剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	HN	ホンジュラス	MK	マケドニア	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	コンゴ	JP	日本	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コートジボワール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ベトナム

明細書

ヒドロキシ基を含有する新規 1, 3 - ジアルキルウレア誘導体

5

技術分野

本発明はエンドペプチダーゼ 24. 11 に対して阻害作用を有し、心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患等の治療剤および筋肉痛、片頭痛等に対する鎮痛剤として有用なヒドロキシ基を含有する新規 1, 3 - ジアルキルウレア誘導体に関するものである。

背景技術

15 中性エンドペプチダーゼの一つであるエンドペプチダーゼ 24. 11 は、活性中心に亜鉛を必要とする金属含有中性ペプチダーゼであり、エンケファリナーゼや急性リンパ芽球白血病抗原 (CD10) とも呼ばれている。

エンドペプチダーゼ 24. 11 は、腎臓、肺、中枢神経系、腸管、好中球、線維芽細胞、血管内皮細胞等広範に分布しており、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、エンケファリン、ブラジキニン、サブスタンス P 等多くの生理活性ペプチドを分解する酵素である。そのため種々の生体機能に関与しており、その酵素活性を阻害することで種々の治療効果を発現することが知られている。

例えば、浮腫等の症状が認められる心不全や高血圧等の心血管系疾患に対する効果、浮腫、腹水の増加等の症状が認め

られる腎不全等の腎疾患に対する効果、下痢や胃酸過多等の胃腸障害に対する効果、鎮痛効果、肥満症等の内分泌・代謝性疾患に対する効果およびリウマチ等の自己免疫疾患に対する効果である。

- 5 以下にエンドペプチダーゼ 24.11 の阻害物質についてより具体的に説明する。

エンドペプチダーゼ 24.11 を阻害する化合物の作用として、速心室ペーシング法での心不全モデルを用いての総尿量および尿中ナトリウム排泄量の増加作用の確認 (J. Cardiovasc. Pharmacol., 19, 635-640 (1992)) ならびに尿中 ANP 排泄量および尿中サイクリック GMP 排泄量の増加作用の確認 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 872-883 (1993))、自然発症高血圧ラットまたは酢酸デオキシコルチコステロン誘発高血圧ラットを用いての降圧作用の確認 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 1339-1347 (1993))、5/6 腎摘出ラットを用いての尿中ナトリウム排泄量の増加作用の確認 (Circ. Res., 65, 640-646 (1989))、ペンタガストリンによって促進される胃液分泌に対する中枢神経系を介しての分泌抑制作用の確認 (Eur. J. Pharmacol., 154, 247-254 (1988))、ヒマシ油によって引き起こされる急性の下痢に対する改善作用の確認 (Gut, 33, 753-758 (1992))、テイルフリック試験およびホットプレート試験での鎮痛作用の確認 (Nature, 288, 286-288 (1980)) がされている。また、エンドペプチダーゼ 24.11 の基質の一つとして知られているボンベシン (Proc. Natl. Acad. Sci., 88, 10662-10666 (1991)) が食餌摂取を抑制すること (J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1495-1498 (1993)) からエンドペプチダーゼ

24. 11を阻害する化合物が肥満症等の内分泌・代謝性疾患の治療剤として期待される。健常人や骨関節炎患者に比べてリウマチ患者の血液および滑液中におけるエンドペプチダーゼ24. 11活性が高いこと（*Rheumatol. Int.*, 13, 1-45（1993））からエンドペプチダーゼ24. 11を阻害する化合物がリウマチ等の免疫機能が低下している自己免疫疾患の治療剤として期待される。

一方、本発明の構造的特徴は、1, 3-ジアルキルウレアの両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基を有し、さらに片方のアルキレン鎖にヒドロキシ基が置換されているところにあるが、化学構造の観点から従来の技術を以下に説明する。

1, 3-ジアルキルウレア誘導体の片方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基が導入された化合物が、アンジオテンシンII拮抗作用を有すること（特開平6-72985号公報、特開平6-184086号公報）、および両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基が導入された化合物が、アンジオテンシン変換酵素を抑制すること（特開昭58-55451号公報）が報告されている。また、1-（カルボキシアルキルアミノ）ウレア誘導体の3位の窒素原子を含むアミノ酸誘導体がエンケファリナーゼの活性を阻害すること（特公平3-79339号報）が報告されている。しかしながら、いずれの報告にも1, 3-ジアルキルウレア誘導体の両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基を有し、さらに片方のアルキレン鎖にヒドロキシ基が導入された化合物についての記載はない。

また、ヒドロキシ基を含む1, 3-ジアルキルウレア誘導

体については、ポリペプチド誘導体がレニン阻害活性を有すること（特開昭62-33141号公報、特開昭62-164658号公報）、およびアミノ酸誘導体がヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼのようなレトロウイルスプロテアーゼを
5 阻害すること（国際公開WO92/08698号公報）が報告されている。しかしながら、いずれの報告にもヒドロキシ基を含む1, 3-ジアルキルウレア誘導体の両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基を導入した化合物についての記載はない。

10

上記のように、1, 3-ジアルキルウレア誘導体については種々の研究がなされているが、1, 3-ジアルキルウレア誘導体の両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基を導入し、さらにその片方のアルキレン鎖にヒドロキシ基を導入した化合物については未だ研究されておらず、この化合物の合成研究およびその薬理作用、特にエンドペプチダーゼ24.11に対する作用についての研究は非常に興味ある課題であった。

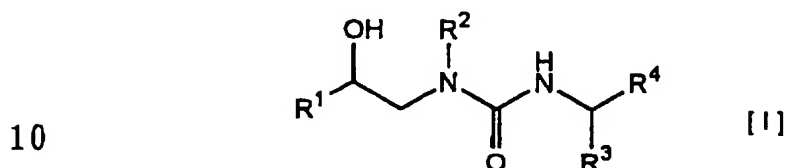
20 本発明者等は1, 3-ジアルキルウレア誘導体のアルキレン鎖に着目し、両アルキレン鎖の末端にカルボキシル基またはそのエステル基等を導入し、さらに一方のアルキレン鎖にヒドロキシ基を導入した新規ウレア誘導体の合成を行ない、その薬理作用を検討した。

25 エンドペプチダーゼ24.11の基質として知られているN-ダンシル-D-アラニル-グリシル-p-ニトロフェニルアラニル-グリシンを用いて検討した結果、本発明のヒド

ロキシ基を含有する新規 1, 3-ジオアルキルウレア誘導体が
エンドペプチダーゼ 24. 11 に対し強い阻害活性を有する
ことが見いだされた。

5 発明の開示

本発明は下記一般式 [I] で示される化合物およびその塩類
(以下、本発明化合物とする) に関するものである。



[式中、 R^1 はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に
変換されていてもよいカルボキシ基を示す。

15 R^2 は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示
し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、
低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低
級アルキレンジオキシ基から選択される基で置換されていてもよい。

20 R^3 は水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、
低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキ
ル基、メルカプト低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル
基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、イミダゾリ
ル低級アルキル基、インドリル低級アルキル基、置換基を有
していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェ
25 ニル低級アルキル基、置換基を有していてもよいナフチル基、
または置換基を有していてもよいナフチル低級アルキル基を
示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒド

ロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（置換）フェニル基または（置換）ナフチル基から選択され、（置換）とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基から選択される基で置換されていてもよいことを示す。

R⁴ はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示す。以下同じ。]

10 上記で規定した基をさらに詳しく説明する。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、tert.-ブチル等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示す。低級アルコキシ

15 基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、tert.-ブトキシ等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシを示す。低級アルキレンジオキシとは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、（ジメチル）メチレンジオキシ、（ジエチル）メチレン

20 ジオキシ等の2個の酸素原子の間に1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレンが存在するアルキレンジオキシを示す。

エステルとは、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、ヘキシルエステル、イソプロ

25 ピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエステル等の低級アルキルエステル；シクロプロピルエステル、シクロヘキシルエステル等の炭素数3～6個のシクロアルキルエ

- ステル；アセチルアミノメチルエステル、アセチルアミノエチルエステル、プロピオニルアミノメチルエステル、プロピオニルアミノエチルエステル等の低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル；ベンジルエステル等のフェニル低級アルキルエステル；フェニルエステル；メトキシフェニルエステル；インダニルエステル等のようにカルボン酸のエステルとして汎用されるものを示す。低級アルカノイル基とはアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソブチリル、イソバレリル、ピバロイル等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルカノイル基を示す。アミドとは、アンモニアとのアミド；メチルアミン、ジメチルアミンやエチルアミン等の低級アルキルアミンとのアミド；ベンジルアミン等のフェニル低級アルキルアミンとのアミド等のようにカルボン酸のアミドとして汎用されるものを示す。
- 15 本発明化合物における塩類とは医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、ジエチルアミン、トリエタノールアミン塩等の有機アミンとの塩等が
- 20 挙げられる。また、本発明化合物は水和物の形態をとっていてもよい。

- ところで、医薬品として用いられる化合物においては、生体内における吸収促進および持続性向上、製剤化する上での安定化等を目的として、カルボン酸のエステル化等のプロドラッグ化や、製造手段として、すなわち合成中間体としてそれらの誘導体を用いる技術も汎用されている。従って、本発明においてもカルボキシル基はカルボン酸の汎用誘導体であ
- 25

るエステルやアミドの形に変換されていてもよい。

本発明化合物のうち、好ましい例としては下記のものが挙げられる。

- 一般式[I]において、 R^1 が低級アルキルエステル、炭素
5 数3～6個のシクロアルキルエステル、低級アルカノイルア
ミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、
フェニルエステルもしくはインダニルエステル；アンモニア、
低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンと
のアミド；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカル
10 ボキシル基を示し、該フェニル低級アルキル、該フェニル
および該フェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲ
ン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、
低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級
アルキルアミノ基から選択される基で置換されていてもよく、
15 R^2 が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、
該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、低
級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級
アルキレンジオキシ基から選択される基で置換されていても
よく、 R^3 が水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキ
20 ル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級
アルキル基、メルカプト低級アルキル基、カルボキシ低級ア
ルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、イミ
ダゾリル低級アルキル基、インドリル低級アルキル基、置換
基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよ
25 いフェニル低級アルキル基、置換基を有していてもよいナフ
チル基、または置換基を有していてもよいナフチル低級アル
キル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル

基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジ
オキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（置
換）フェニル基または（置換）ナフチル基から選択され、
（置換）とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、
5 低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、
アミノ基または低級アルキルアミノ基から選択される基で置
換されていてもよく、 R^4 が低級アルキルエステル、炭素数
3～6個のシクロアルキルエステル、低級アルカノイルアミ
ノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、
10 フェニルエステルもしくはインダニルエステル；アンモニア、
低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンと
のアミド；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカ
ルボキシル基を示し、該フェニル低級アルキル、該フェニル
および該フェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲ
15 ン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、
低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級
アルキルアミノ基から選択される基で置換されていてもよい
ことを示す化合物。

一般式[I]において、 R^1 が低級アルキルエステル、炭素
20 数3～6個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキ
ルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステル；
アンモニア、低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アル
キルアミンとのアミド；またはヒドロキサム酸に変換されて
いてもよいカルボキシル基を示し、該フェニル低級アルキル、
25 該フェニルおよび該フェニル低級アルキルアミンのフェニル
環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級ア
ルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ

基または低級アルキルアミノ基から選択される基で置換されていてもよく、 R^2 が低級アルキル基を示し、 R^3 が置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基または置換基を有していてもよいナフチル低級アルキル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、(置換)フェニル基または(置換)ナフチル基から選択され、(置換)とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 が低級アルキルエステル、炭素数3～6個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステル；またはアンモニア、低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示し、該フェニル低級アルキル、該フェニルおよび該フェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基から選択される基で置換されていてもよいことを示す化合物。

そのうち、一般式[I]において、 R^1 が低級アルキルエステル、炭素数3～6個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくはインダニルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基、 R^2 が低級アルキル基特にイソブチル基、 R^3 が置換基を有し

ていてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基特にベンジル基、または置換基を有していてもよいナフチル低級アルキル基特にナフチルメチル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基または（置換）フェニル基から選択され、（置換）とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基またはアミノ基から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 が低級アルキルエステル、炭素数3～6個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す化合物が特に好ましい。

本発明化合物のより好ましい例は、一般式[I]において、 R^3 が水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、イミダゾリル低級アルキル基、インドリル低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基、置換基を有していてもよいナフチル基、または置換基を有していてもよいナフチル低級アルキル基を示し、該置換基は前記定義の通りであり、 R^1 、 R^2 および R^4 が下記の通りである化合物である。

R^1 が低級アルキルエステル、炭素数3～6個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくはインダニルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示し、 R^2 が低級アルキル基または

フェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はヒドロキシ基または低級アルコキシ基から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す化合物。

R^1 が低級アルキルエステル、炭素数3～6個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくはインダニルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が低級アルキル基を、 R^4 が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す化合物。

R^1 が低級アルキルエステル、炭素数3～6個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくはインダニルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 がイソブチル基を、 R^4 が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す化合物。

R^1 がエチルエステル、ブチルエステル、シクロヘキシルエステルもしくはベンジルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示し、 R^2 が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はヒドロキシ基または低級アルコキシ基から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 がエチルエステル、ベンジルエステルもしくはフェニルエス

テルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す化合物。

R^1 がエチルエステル、ブチルエステル、シクロヘキシル
エステルもしくはベンジルエステル；またはヒドロキサム酸
に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が低級アル
5 キル基を、 R^4 がエチルエステル、ベンジルエステルもしくは
フェニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基
を示す化合物。

R^1 がエチルエステル、ブチルエステル、シクロヘキシル
エステルもしくはベンジルエステル；またはヒドロキサム酸
10 に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 がイソブチ
ル基を、 R^4 がエチルエステル、ベンジルエステルもしくは
フェニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を
示す化合物。

R^1 がエチルエステルもしくはブチルエステルに変換され
15 ていてもよいカルボキシル基を示し、 R^2 が低級アルキル基
またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アル
キル基のフェニル環はヒドロキシ基または低級アルコキシ基
から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 がカルボキ
シル基を示す化合物。

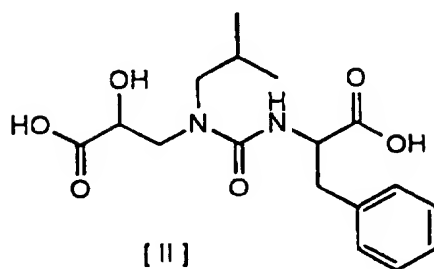
20 R^1 がエチルエステルもしくはブチルエステルに変換され
ていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が低級アルキル基を、
 R^4 がカルボキシル基を示す化合物。

R^1 がエチルエステルもしくはブチルエステルに変換され
ていてもよいカルボキシル基を、 R^2 がイソブチル基を、 R
25 R^4 がカルボキシル基を示す化合物。

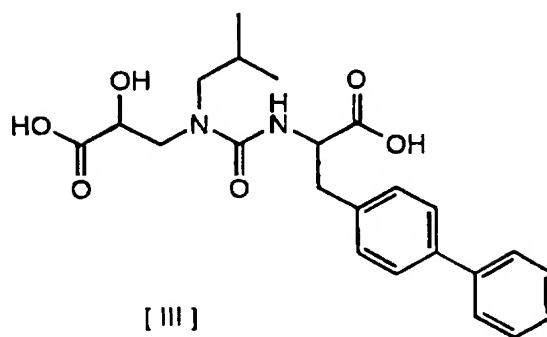
本発明の好ましい化合物の具体例として、2-[3-(2-
カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)-3-イソブチルウ

レイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (下記式 [II])、3 -
(4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - カルボキシ - 2 -
ヒドロキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン
酸 (下記式 [III])、2 - [3 - (2 - カルボキシ - 2 - ヒ
5 ドロキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 -
(4 - フルオロフェニル) フェニル] プロピオン酸 (下記式
[IV])、2 - [3 - (2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチ
ル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プ
ロピオン酸 (下記式 [V])、さらにそれぞれの塩類ならびに
10 単一のジアステレオ異性体、光学異性体、また、(2 S) -
3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 S) - 2 - カ
ルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイ
ド] プロピオン酸 (下記式 [IX])、(2 S) - 3 - (4 - ビ
フェニリル) - 2 - [3 - [(2 S) - 2 - エトキシカルボ
15 ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
プロピオン酸 (下記式 [X])、(2 S) - 2 - [3 - [(2
S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソ
ブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (下
記式 [XI])、(2 S) - 2 - [3 - [(2 S) - 2 - ブトキ
20 シカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソブチルウ
レイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (下記式 [XII]
)、さらにそれぞれの塩類が挙げられる。

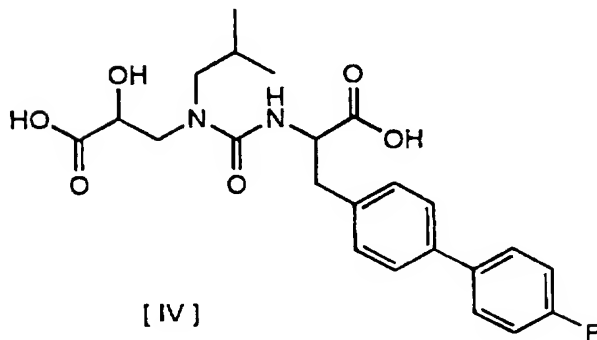
5



10

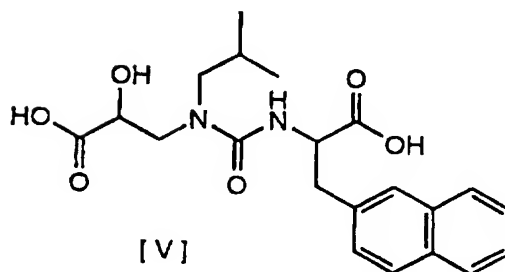


15

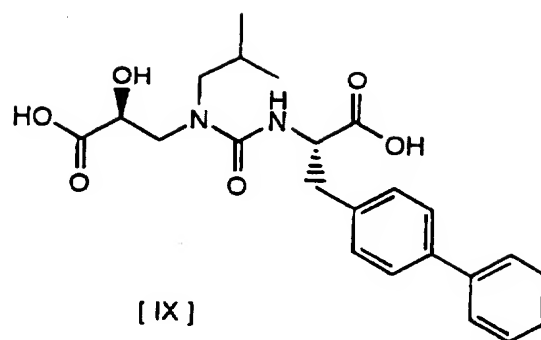


20

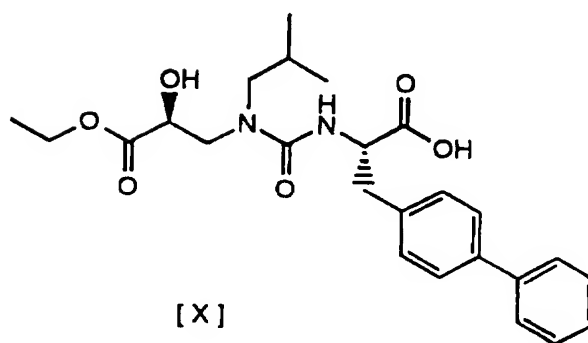
25



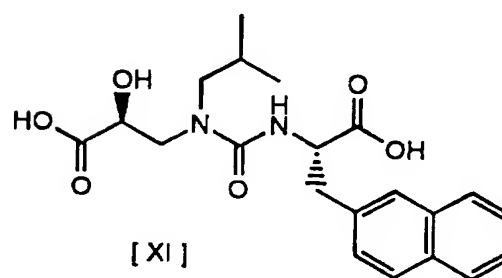
5



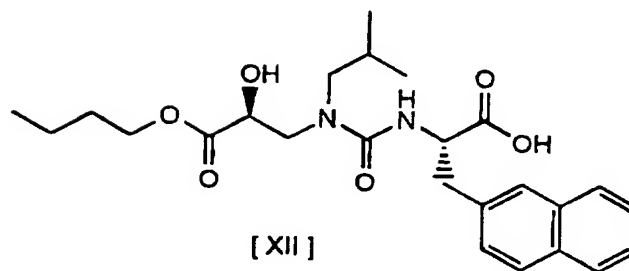
10



15

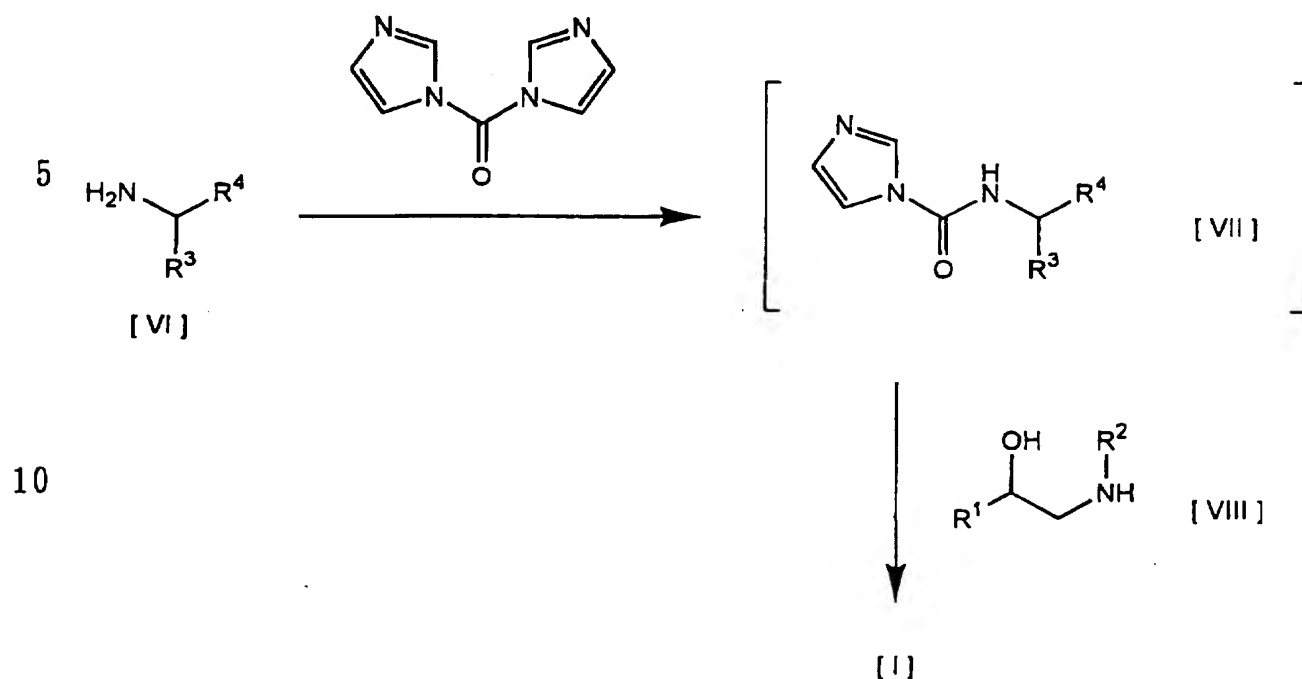


20



25

本発明化合物の代表的な合成法を下記に示す。



15 この方法は、まず一般式[VI]で表わされる化合物と 1, 1'-
 ーカルボニルジイミダゾールを塩基存在下で反応させて一
 般式[VII]の化合物に導き、次いでこれを一般式[VIII]の化
 合物と反応させウレアを形成し、本発明化合物（一般式[I]）
 を得る方法である。なお、一般式[VI]で表される化合物の一
 20 部は、Shieh らが報告した方法（J. Org. Chem., 57, 379-3
 81（1992））によってチロシンから合成することができる。

また、カルボキシル基は、必要に応じて汎用される方法を用いてエステルやアミドに変換することができる。逆に、エ
 ステルやアミドは、汎用される方法を用いて加水分解させ、
 25 カルボン酸とすることができる。

上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

一般式[I] で表される化合物にはジアステレオ異性体および光学異性体が存在するが、それらはすべて本発明に含まれる。光学活性な原料を用いると単一のジアステレオ異性体および光学異性体が得られるが、ラセミ体を原料として用いた
5 場合には、汎用される方法、例えば光学分割剤等を用いる方法により各異性体を分離することができる。

本発明化合物の有用性を調べるべく、本発明化合物のエンドペプチダーゼ 24. 11 に対する作用を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、エンドペプチダーゼ 2
10 4. 11 の基質として知られている N-ダンシル-D-アラニル-グリシル-p-ニトロフェニルアラニル-グリシンを用いて検討した結果、本発明化合物はエンドペプチダーゼ 24. 11 に対し強い阻害活性を示した。

中性エンドペプチダーゼの一つであるエンドペプチダーゼ
15 24. 11 は、生体内に存在し、種々の生体機能に関与している酵素である。すでに、エンドペプチダーゼ 24. 11 を阻害する化合物が心不全モデルにおいて総尿量、尿中ナトリウム排泄量、尿中 ANP 排泄量および尿中サイクリック GMP 排泄量を増加させること (J. Cardiovasc. Pharmacol., 1
20 9, 635-640 (1992)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 872-883 (1993))、高血圧モデルにおいて降圧作用を発現すること (J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 1339-1347 (1993))、腎摘出モデルにおいて尿中ナトリウム排泄量を増加させること (Circ. Res., 65, 640-646 (1989))、急性の下痢に対する改善作用を発現すること (Gut, 33, 753-758 (1992))、鎮痛作用を発現すること (Nature, 288, 286-288 (1980)) が報告されている。さらに、食餌摂取を抑制するボンベシン

(J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1495-1498 (1993)) がエンドペプチダーゼ 24. 11 によって分解されること (Proc. Natl. Acad. Sci., 88, 10662-10666 (1991))、リウマチ患者の血液ならびに滑液中においてエンドペプチダーゼ 24. 11 活性が特異的に高いこと (Rheumatol. Int., 13, 1-4 (1993)) も報告されている。それ故、エンドペプチダーゼ 24. 11 を阻害する化合物は心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患等の治療剤および筋肉痛、片頭痛等に対する鎮痛剤として広い医薬用途を有することが期待されている。

本発明化合物は前述のように優れたエンドペプチダーゼ 24. 11 阻害活性を示しており、エンドペプチダーゼ 24. 11 が関与する幅広い疾患に有用である。

また、本発明化合物のアングiotenシン変換酵素に対する作用についても検討した結果、優れた阻害活性が認められた。このことは、本発明化合物が心不全、高血圧等の心血管系疾患治療剤として特に有用であることを示唆している。

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピ

ルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤等を必要に応じて加えればよい。

本発明化合物の投与量は症状、年令、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～600
5 0mg、好ましくは1～600mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

発明を実施するための最良の形態

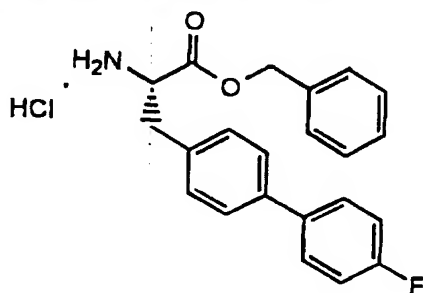
以下に、本発明化合物の製造例および製剤例を示すが、こ
10 れらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例

[製造例]

参考例 1

15 4-(4-フルオロフェニル)-L-フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物1-1)



20 1) N-tert.-ブトキシカルボニル-L-チロシンベンジルエステル (1.0g) の塩化メチレン (4.2ml) 溶液に、ピリジン (1.1ml) を加え攪拌する。氷冷下、反応液に
25 トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.52ml) を加え、さらに氷冷下で1時間攪拌する。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出する。有機層を0.1N水酸化ナトリウム、

10%クエン酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減
圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで
精製し、N-tert.-ブトキシカルボニル-(4-トリフルオ
ロメタンスルホニルオキシ)-L-フェニルアラニンベンジル
5 エステル 994 mg (73.1%) を得る。

mp 60.0 ~ 60.9 °C

$[\alpha]_D^{20} -10.8^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3402, 2984, 1743,
1690, 1521, 1424, 1250, 1201, 11
10 43, 1012, 902, 639

2) 窒素雰囲気下、N-tert.-ブトキシカルボニル-(4-
トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-L-フェニルアラ
ニンベンジルエステル (1.0 g)、4-フルオロフェニル
15 ほう酸 (560 mg)、炭酸カリウム (415 mg) のトル
エン (20 ml) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフ
ィン)パラジウム (0) (57 mg) を加え、85 °C で 75
分間攪拌する。反応液を放冷後セライトろ過し、ろ液を減圧
濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精
20 製し、N-tert.-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロ
フェニル)-L-フェニルアラニンベンジルエステル 768 m
g (85%) を得る。

mp 102.7 ~ 103.5 °C

$[\alpha]_D^{20} -7.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

25 IR (KBr, cm^{-1}) 3395, 2977, 2362,
1950, 1917, 1893, 1751, 1696, 14
56, 1518, 1490, 1366, 1297, 1248,

1 2 1 6, 1 0 2 3, 8 0 9

3) N-tert.-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロ
フェニル)-L-フェニルアラニンベンジルエステル (700
5 mg) の酢酸エチル (3.2 ml) 溶液に、4.1 N 塩化水
素/酢酸エチル (3.8 ml) を加え、室温で17時間攪拌
する。反応液を減圧濃縮して標記化合物 (参考化合物1-1)
3.1 g (82%) を得る。

mp 244.0 ~ 245.5 °C (分解)

10 $[\alpha]_D^{20} -19.2^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3155, 3000, 2800,
2009, 1746, 1607, 1493, 1233, 11
94, 1158, 823, 803, 747, 699, 567,
548

15

参考例1と同様に操作し、下記化合物を得る。

・4-(2-ナフチル)-L-フェニルアラニンベンジルエス
テル塩酸塩 (参考化合物1-2)

mp 222.0 ~ 223.0 °C (分解)

20 $[\alpha]_D^{20} -23.6^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3148, 2852, 1747,
1492, 1371, 1233, 940, 840, 802,
745, 697

25 ・4-(1-ナフチル)-L-フェニルアラニンベンジルエス
テル塩酸塩 (参考化合物1-3)

mp 169.2 ~ 170.5 °C

$[\alpha]_D^{20} -15.3^\circ$ ($c=1.0$, メタノール)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3149, 2856, 2012,
 1747, 1514, 1490, 1375, 1239, 1199,
 792, 698

5

・ 4-(4-メチルフェニル)-L-フェニルアラニンベンジ
 ルエステル塩酸塩 (参考化合物 1-4)

mp 240°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -22.1^\circ$ ($c=1.0$, メタノール)
 10 IR (KBr, cm^{-1}) 3145, 2797, 1747,
 1493, 1372, 1234, 1194, 802, 697

・ 4-(4-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンベンジ
 ルエステル塩酸塩 (参考化合物 1-5)

15

・ 4-(4-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンベ
 ンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1-6)

・ 4-(4-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンベン
 20 ジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1-7)

・ 4-(4-メトキシフェニル)-3-ニトロ-L-フェニル
 アラニンエチルエステル塩酸塩 (参考化合物 1-8)

25 ・ 4-(4-メチルフェニル)-3-ニトロ-L-フェニルア
 ラニンエチルエステル塩酸塩 (参考化合物 1-9)

・ 4 - (3 - ニトロフェニル) - L - フェニルアラニンエチル
エステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 0)

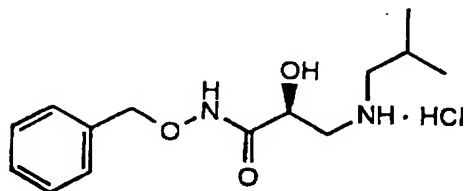
・ 4 - (2 - ナフチル) - L - フェニルグリシンベンジルエス
5 テル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 1)

・ 4 - (1 - ナフチル) - L - フェニルグリシンベンジルエス
テル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 2)

10 参考例 2

(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (N - イソブチル) アミ
ノプロピオンヒドロキサム酸 O - ベンジルエステル塩酸塩
(参考化合物 2 - 1)

15



20 1) 氷冷下、(2 S) - 3 - (N - tert. - ブトキシカルボ
ニル - N - イソブチル) アミノ - 2 - ヒドロキシプロピオン
酸ブチルエステル (1 . 8 g) のメタノール溶液 (2 0 m l)
に、1 N 水酸化リチウム (5 . 6 7 m l) を加え、室温で 1
0 分間攪拌する。反応液に 1 0 % クエン酸を加えて酸性にし、
25 酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物に、
O - ベンジルヒドロキシアミン (1 . 8 1 g) および 1 - ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール (766 mg) を加え、これらを塩化メチレン (30 ml) に懸濁する。窒素雰囲気下、懸濁液に N-メチルモルホリン (2.5 ml) および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.09 g) を加え、さらに室温で 1 時間 30 分攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を 10% クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、(2S)-3-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-イソブチル) アミノ-2-ヒドロキシプロピオノヒドロキサム酸 O-ベンジルエステル 1.8 g (72%) を得る。

mp 96.2 ~ 97.3 °C
 15 $[\alpha]_D^{20} -21.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3263, 2963, 1680, 1657, 1482, 1434, 1165, 1112, 1071, 772, 701

20 2) (2S)-3-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-イソブチル) アミノ-2-ヒドロキシプロピオノヒドロキサム酸 O-ベンジルエステル (1.3 g) に、4N 塩化水素/ジオキサン (30 ml) を加え、室温で 15 分間攪拌する。反応液を減圧濃縮して標記化合物 (参考化合物 2-1) 1.01 g (94%) を得る。

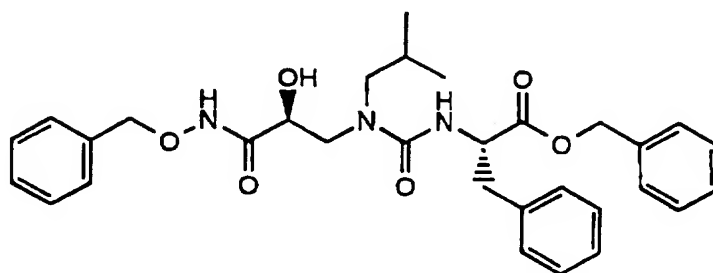
mp 165.0 ~ 167.0 °C
 25 $[\alpha]_D^{20} -31.2^\circ$ (c = 0.98, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3181, 2957, 2543, 1666, 1564, 1505, 1110, 1080, 901, 751, 705

5 参考例 3

(2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ベンジルオキシカルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸ベンジルエステル (参考化合物 3 - 1)

10



- 15 窒素雰囲気下、L-フェニルアラニンベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩 (200 mg)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (91 mg) およびイミダゾール (32 mg) にテトラヒドロフラン (5 ml) を加え、室温で 20 分間攪拌する。反応液に、(2S) - 2 - ヒドロキシー - 3 -
- 20 (N - イソブチル) アミノプロピオノヒドロキサム酸 O - ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 2 - 1、149 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、反応液を 30 分間加熱還流した後、減圧濃縮する。得られる油状物を酢酸エチルに溶解し、10% クエン酸、飽和食塩水で洗浄し、無水
- 25 硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して、標記化合物 225 mg (87%) を得る。

$[\alpha]_D^{20} - 38.1^\circ$ ($c = 0.54$, メタノール)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3 3 0 5, 3 0 6 4, 3 0 3
 1, 2 9 5 9, 2 8 7 2, 1 7 3 8, 1 6 3 4, 1 5 2 7,
 1 4 9 7, 1 1 8 8, 1 0 8 2, 7 5 2, 6 9 9

5 参考例 3 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸ベンジルエステル (参考化合物 3 - 2)

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 27.2^{\circ}$ ($c = 0.18$, メタノール)
 I R (K B r, cm^{-1}) 3 3 0 5, 2 9 6 0, 1 7 6 2,
 1 6 2 9, 1 5 2 7, 1 3 6 7, 1 1 9 2, 9 0 7, 8 1 7,
 7 4 7, 6 9 7

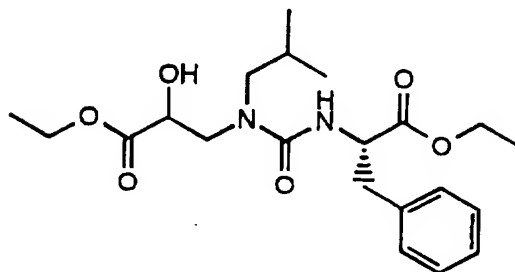
15 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸フェニルエステル (参考化合物 3 - 3)

20 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 39.3^{\circ}$ ($c = 1.0$, メタノール)
 I R (K B r, cm^{-1}) 3 3 0 5, 2 9 6 0, 1 7 6 2,
 1 6 2 9, 1 5 2 7, 1 3 6 7, 1 1 9 2, 8 1 7, 7 4 7,
 6 9 7

実施例 1

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-エトキシカルボ
ニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]
-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル (化合物 1-1)

5



10

窒素雰囲気下、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩
(293 mg)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (2
47 mg) およびイミダゾール (86 mg) にテトラヒドロ
フラン (4.4 ml) を加え、室温で20分間攪拌する。反
15 応液に、(±)-2-ヒドロキシー-3-(N-イソブチル)
アミノプロピオン酸エチルエステル (241 mg) のテトラ
ヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、30分間加熱還流し、
反応液を減圧濃縮する。得られる油状物を酢酸エチルに溶解
し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
20 後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマ
トで精製し、標記化合物 (化合物 1-1) 378 mg (73
%) を得る。

$[\alpha]_D^{20} -15.1^\circ$ ($c=0.40$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2960, 173
25 7, 1634, 1524, 1370, 1201, 756, 7
02

実施例 1 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエ

5 ステル (化合物 1 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 19.0^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3325, 2959, 1742, 1639, 1520, 1455, 1261, 1190, 756, 698

10

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) フェニル] プ
ロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 3)

15 $[\alpha]_D^{20} - 19.2^\circ$ (c = 0.36, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3355, 3033, 2959, 2872, 1742, 1634, 1520, 1498, 1214, 1111, 753, 698

20 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステ
ル (化合物 1 - 4)

$[\alpha]_D^{20} - 19.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2959, 1738, 1634, 1520, 1190

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - (ベンジルオキシ
 カルボニル) ベンジル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 -
 ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 5)
 $[\alpha]_D^{20} + 28.5^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
 5 IR (Film, cm^{-1}) 3323, 3065, 303
 3, 2959, 1742, 1634, 1519, 1455,
 1171, 752, 697

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボ
 10 ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
 - 3 - フェニルプロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化
 合物 1 - 6)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボ
 15 ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
 - 3 - フェニルプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 -
 7)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - tert.- ブトキシ
 20 カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
 イド] - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (化合物
 1 - 8)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセチル
 25 アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸ベンジ
 ルエステル (化合物 1 - 9)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
- イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (2 -
5 アセチルアミノ) エチルエステル (化合物 1 - 10)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (化合物
10 1 - 11)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (2 - アセチルアミノ)
15 エチルエステル (化合物 1 - 12)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - フェニルプロピオン酸 2 - メトキシフェニルエ
20 ステル (化合物 1 - 13)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - フェニルプロピオン酸 5 - インダニルエステル
25 (化合物 1 - 14)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2

- ー（２－メトキシフェノキシカルボニル）エチル］－３－イソブチルウレイド］－３－フェニルプロピオン酸ベンジルエステル（化合物１－１５）
- 5 ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－ヒドロキシ－２－（２－メトキシフェノキシカルボニル）エチル］－３－イソブチルウレイド］－３－フェニルプロピオン酸２－メトキシフェニルエステル（化合物１－１６）
- 10 ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－ヒドロキシ－２－（５－インダニル）オキシカルボニルエチル］－３－イソブチルウレイド］－３－フェニルプロピオン酸ベンジルエステル（化合物１－１７）
- 15 ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－ヒドロキシ－２－（５－インダニル）オキシカルボニルエチル］－３－イソブチルウレイド］－３－フェニルプロピオン酸５－インダニルエステル（化合物１－１８）
- 20 ・（２Ｓ）－３－（４－ビフェニリル）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－エトキシカルボニル－２－ヒドロキシエチル］－３－イソブチルウレイド］プロピオン酸エチルエステル（化合物１－１９）
- 25 ・（２Ｓ）－３－（４－ビフェニリル）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－エトキシカルボニル－２－ヒドロキシエチル］－３－イソブチルウレイド］プロピオン酸tert.-ブチルエス

テル（化合物 1 - 2 0）

・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニル） - 2 - [3 - [（2
R S） - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル]
5 - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル
（化合物 1 - 2 1）

・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニル） - 2 - [3 - [（2
R S） - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエ
10 チル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸エチルエス
テル（化合物 1 - 2 2）

・（2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - （2 - アセチル
アミノ）エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
15 - イソブチルウレイド] - 3 - （4 - ビフェニル）プロピ
オン酸ベンジルエステル（化合物 1 - 2 3）

・（2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - （2 - アセチル
アミノ）エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
20 - イソブチルウレイド] - 3 - （4 - ビフェニル）プロピ
オン酸（2 - アセチルアミノ）エチルエステル（化合物 1 -
2 4）

・（2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - ベンジルオキシ
25 カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - （4 - ビフェニル）プロピオン酸エチルエス
テル（化合物 1 - 2 5）

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸 (2 - アセ
5 チルアミノ) エチルエステル (化合物 1 - 2 6)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸 2 - メトキ
10 シフェニルエステル (化合物 1 - 2 7)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸 5 - インダ
15 ニルエステル (化合物 1 - 2 8)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
ソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン
20 酸ベンジルエステル (化合物 1 - 2 9)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
ソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン
25 酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 1 - 3 0)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2

- (5-インダニル) オキシカルボニルエチル] — 3-イソ
ブチルウレイド] — 3- (4-ビフェニリル) プロピオン酸
ベンジルエステル (化合物 1-31)
- 5 • (2S) — 2- [3- [(2RS) — 2-ヒドロキシ-2
— (5-インダニル) オキシカルボニルエチル] — 3-イソ
ブチルウレイド] — 3- (4-ビフェニリル) プロピオン酸
5-インダニルエステル (化合物 1-32)
- 10 • (2S) — 2- [3- [(2RS) — 2-エトキシカルボ
ニル-2-ヒドロキシエチル] — 3-イソブチルウレイド]
— 3- (2-ナフチル) プロピオン酸エチルエステル (化合
物 1-33)
- 15 • (2S) — 2- [3- [(2RS) — 2-エトキシカルボ
ニル-2-ヒドロキシエチル] — 3-イソブチルウレイド]
— 3- (2-ナフチル) プロピオン酸 tert.-ブチルエステ
ル (化合物 1-34)
- 20 • (2S) — 2- [3- [(2RS) — 2-エトキシカルボ
ニル-2-ヒドロキシエチル] — 3-イソブチルウレイド]
— 3- (2-ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化
合物 1-35)
- 25 • (2S) — 2- [3- [(2RS) — 2-tert.-ブトキシ
カルボニル-2-ヒドロキシエチル] — 3-イソブチルウレ
イド] — 3- (2-ナフチル) プロピオン酸エチルエステル

(化合物 1 - 3 6)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
5 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン
酸ベンジルエステル (化合物 1 - 3 7)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
10 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン
酸 (2 - アセチルアミノ) エチルエステル (化合物 1 - 3 8)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
15 イド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステル
(化合物 1 - 3 9)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
20 イド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (2 - アセチル
アミノ) エチルエステル (化合物 1 - 4 0)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
25 イド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 2 - メトキシフ
ェニルエステル (化合物 1 - 4 1)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 5 - インダニルエステル (化合物 1 - 4 2)

5

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4 3)

10

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 1 - 4 4)

15

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4 5)

20

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 5 - インダニルエステル (化合物 1 - 4 6)

25

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]

－ 3 － （ 1 － ナフチル ） プロピオン酸エチルエステル （ 化合物 1 － 4 7 ）

・ （ 2 S ） － 2 － [3 － [（ 2 R S ） － 2 － ベンジルオキシ
5 カルボニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3 － イソブチルウレ
イド] － 3 － （ 1 － ナフチル ） プロピオン酸ベンジルエステ
ル （ 化合物 1 － 4 8 ）

・ （ 2 S ） － 2 － [3 － [（ 2 R S ） － 2 － エトキシカルボ
10 ニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3 － イソブチルウレイド]
－ 3 － （ 1 － ナフチル ） プロピオン酸 tert. - ブチルエステ
ル （ 化合物 1 － 4 9 ）

・ （ 2 S ） － 2 － [3 － [（ 2 R S ） － 2 － エトキシカルボ
15 ニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3 － イソブチルウレイド]
－ 3 － （ 1 － ナフチル ） プロピオン酸ベンジルエステル （ 化
合物 1 － 5 0 ）

・ （ 2 S ） － 2 － [3 － [（ 2 R S ） － 2 － tert. - ブトキシ
20 カルボニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3 － イソブチルウレ
イド] － 3 － （ 1 － ナフチル ） プロピオン酸エチルエステル
（ 化合物 1 － 5 1 ）

・ （ 2 S ） － 2 － [3 － [（ 2 R S ） － 2 － （ 2 － アセチル
25 アミノ ） エトキシカルボニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3
－ イソブチルウレイド] － 3 － （ 1 － ナフチル ） プロピオン
酸ベンジルエステル （ 化合物 1 － 5 2 ）

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
- イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン
5 酸 (2 - アセチルアミノ) エチルエステル (化合物 1 - 5 3)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステル
10 (化合物 1 - 5 4)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 (2 - アセチル
15 アミノ) エチルエステル (化合物 1 - 5 5)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 2 - メトキシフ
20 ェニルエステル (化合物 1 - 5 6)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 5 - インダニル
25 エステル (化合物 1 - 5 7)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2

ー（２－メトキシフェノキシカルボニル）エチル］－３－イソブチルウレイド］－３－（１－ナフチル）プロピオン酸ベンジルエステル（化合物１－５８）

５ ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－ヒドロキシ－２－（２－メトキシフェノキシカルボニル）エチル］－３－イソブチルウレイド］－３－（１－ナフチル）プロピオン酸２－メトキシフェニルエステル（化合物１－５９）

１０ ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－ヒドロキシ－２－（５－インダニル）オキシカルボニルエチル］－３－イソブチルウレイド］－３－（１－ナフチル）プロピオン酸ベンジルエステル（化合物１－６０）

１５ ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－ヒドロキシ－２－（５－インダニル）オキシカルボニルエチル］－３－イソブチルウレイド］－３－（１－ナフチル）プロピオン酸５－インダニルエステル（化合物１－６１）

２０ ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－エトキシカルボニル－２－ヒドロキシエチル］－３－イソブチルウレイド］－３－［４－（２－ナフチル）フェニル］プロピオン酸エチルエステル（化合物１－６２）

２５ ・（２Ｓ）－２－［３－［（２ＲＳ）－２－ベンジルオキシカルボニル－２－ヒドロキシエチル］－３－イソブチルウレイド］－３－［４－（２－ナフチル）フェニル］プロピオン

酸ベンジルエステル（化合物 1-63）

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
5 - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 ter
t. - ブチルエステル（化合物 1-64）

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
10 - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸ベン
ジルエステル（化合物 1-65）

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - tert. - ブトキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
15 イド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン
酸エチルエステル（化合物 1-66）

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
20 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェ
ニル] プロピオン酸ベンジルエステル（化合物 1-67）

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
25 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェ
ニル] プロピオン酸 2 - アセチルアミノ) エチルエステル
（化合物 1-68）

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン
5 酸エチルエステル (化合物 1 - 6 9)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン
10 酸 (2 - アセチルアミノ) エチルエステル (化合物 1 - 7 0)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
15 イド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン
酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 1 - 7 1)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
20 イド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン
酸 5 - インダニルエステル (化合物 1 - 7 2)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
25 ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 3)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 1 - 7
5 4)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソ
ブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル]
10 プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 5)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソ
ブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル]
15 プロピオン酸 5 - インダニルエステル (化合物 1 - 7 6)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸エチ
20 ルエステル (化合物 1 - 7 7)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン
25 酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 8)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ

ニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]
-3-[4-(1-ナフチル)フェニル]プロピオン酸 *tert.*-
ブチルエステル (化合物 1-79)

5 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-エトキシカルボ
ニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]
-3-[4-(1-ナフチル)フェニル]プロピオン酸ベン
ジルエステル (化合物 1-80)

10 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-*tert.*-ブトキシ
カルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレ
イド]-3-[4-(1-ナフチル)フェニル]プロピオン
酸エチルエステル (化合物 1-81)

15 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-アセチル
アミノ)エトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3
-イソブチルウレイド]-3-[4-(1-ナフチル)フェ
ニル]プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-82)

20 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-アセチル
アミノ)エトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3
-イソブチルウレイド]-3-[4-(1-ナフチル)フェ
ニル]プロピオン酸(2-アセチルアミノ)エチルエステル
(化合物 1-83)

25

• (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ
カルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレ

イド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン
酸エチルエステル (化合物 1 - 84)

5 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン
酸 (2 - アセチルアミノ) エチルエステル (化合物 1 - 85)

10 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン
酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 1 - 86)

15 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン
酸 5 - インダニルエステル (化合物 1 - 87)

20 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 88)

25 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 1 - 89)

9)

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソ
5 ブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 90)

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソ
10 ブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸 5 - インダニルエステル (化合物 1 - 91)

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
15 フェニルプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 92)

- (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - カルバモイルフェ
ネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロ
ピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 93)
- 20
- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
フェニルプロピオンアミド (化合物 1 - 94)

- 25 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2
RS) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 -
イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合

物 1 - 9 5)

• (2 R S) - 3 - [3 - [(1 S) - 2 - (4 - ビフェニ
リル) - 1 - カルバモイルエチル] - 1 - イソブチルウレイ
5 ド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化
合物 1 - 9 6)

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2
R S) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 -
10 イソブチルウレイド] プロピオンアミド (化合物 1 - 9 7)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル -
2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
(2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1
15 - 9 8)

• (2 R S) - 3 - [3 - [(1 S) - 1 - カルバモイル -
2 - (2 - ナフチル) エチル] - 1 - イソブチルウレイド]
- 2 - ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1
20 - 9 9)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル -
2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
(2 - ナフチル) プロピオンアミド (化合物 1 - 1 0 0)
25

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル -
2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -

(1-ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-101)

• (2RS) - 2 - [3 - [(1S) - 1-カルバモイル-
5 2 - (1-ナフチル) エチル] - 1-イソブチルウレイド]
- 2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-102)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-カルバモイル-
10 2 - ヒドロキシエチル] - 3-イソブチルウレイド] - 3-
(1-ナフチル) プロピオンアミド (化合物 1-103)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-カルバモイル-
2 - ヒドロキシエチル] - 3-イソブチルウレイド] - 3-
15 [4 - (2-ナフチル) フェニル] プロピオン酸ベンジルエ
ステル (化合物 1-104)

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α -カルバモイル-4
- (2-ナフチル) フェネチル] - 1-イソブチルウレイド]
20 - 2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-105)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-カルバモイル-
2 - ヒドロキシエチル] - 3-イソブチルウレイド] - 3-
25 [4 - (2-ナフチル) フェニル] プロピオンアミド (化合
物 1-106)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 0 7)

5

・ (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - カルバモイル - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 0 8)

10

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオンアミド (化合物 1 - 1 0 9)

15

・ (2 S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 1 1 0)

20

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 1 1 1)

25

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 1

1 2)

• (2S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2RS) - 2 -
ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイ
5 ド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエス
テル (化合物 1 - 1 1 3)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド]
10 - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物 1 - 1 1 4)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウ
15 レイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジル
エステル (化合物 1 - 1 1 5)

• (2S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2RS) - 2 -
ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイ
20 ド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物 1 - 1 1 6)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド]
25 - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化
合物 1 - 1 1 7)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 1 8)

5

・ (2 S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 1 9)

10

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 2 0)

15

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 2 1)

20

・ (2 S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 2 2)

25

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド]

－ 3 － [4 － (2 － ナフチル) フェニル] プロピオン酸ベン
ジルエステル (化合物 1 － 1 2 3)

・ (2 S) － 2 － [3 － [(2 R S) － 2 － ベンジルオキシ
5 カルボニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3 － イソプロピルウ
レイド] － 3 － [4 － (2 － ナフチル) フェニル] プロピオ
ン酸ベンジルエステル (化合物 1 － 1 2 4)

・ (2 S) － 2 － [3 － ベンジル － 3 － [(2 R S) － 2 －
10 ベンジルオキシカルボニル － 2 － ヒドロキシエチル] ウレイ
ド] － 3 － [4 － (1 － ナフチル) フェニル] プロピオン酸
ベンジルエステル (化合物 1 － 1 2 5)

・ (2 S) － 2 － [3 － [(2 R S) － 2 － ベンジルオキシ
15 カルボニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3 － メチルウレイド]
－ 3 － [4 － (1 － ナフチル) フェニル] プロピオン酸ベン
ジルエステル (化合物 1 － 1 2 6)

・ (2 S) － 2 － [3 － [(2 R S) － 2 － ベンジルオキシ
20 カルボニル － 2 － ヒドロキシエチル] － 3 － イソプロピルウ
レイド] － 3 － [4 － (1 － ナフチル) フェニル] プロピオ
ン酸ベンジルエステル (化合物 1 － 1 2 7)

・ (2 R S) － 3 － (3 － エトキシカルボニルメチル － 1 －
25 イソブチルウレイド) － 2 － ヒドロキシプロピオン酸エチル
エステル (化合物 1 － 1 2 8)

- (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
プロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 1 2 9)
- 5 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - メチル酪酸エチルエステル (化合物 1 - 1 3 0)
- 10 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
コハク酸ジエチルエステル (化合物 1 - 1 3 1)
- 15 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - イミダゾリルプロピオン酸エチルエステル (化合物 1
- 1 3 2)
- 20 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - インドリルプロピオン酸エチルエステル (化合物 1 -
1 3 3)
- 25 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 4 - フェニル酪酸エチルエステル (化合物 1 - 1 3 4)
- (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - ベンジルオキシカ

ルボニル-4-フェニルベンジル]-1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-135)

- 5 ・ (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ナフチル)ベンジル]-1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-136)
- 10 ・ (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - ベンジルオキシカルボニル-4-(1-ナフチル)ベンジル]-1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-137)
- 15 ・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-138)
- 20 ・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (化合物 1-139)
- 25 ・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエス

テル（化合物 1 - 1 4 0）

• （2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
5 - 3 - （4 - メトキシフェニル）プロピオン酸エチルエステ
ル（化合物 1 - 1 4 1）

• （2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
10 - 3 - （4 - メチルフェニル）プロピオン酸エチルエステル
（化合物 1 - 1 4 2）

• （2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
15 イド] - 3 - （3 - フルオロフェニル）プロピオン酸ベンジ
ルエステル（化合物 1 - 1 4 3）

• （2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
20 - 3 - （3 - ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル
（化合物 1 - 1 4 4）

• （2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
25 - 3 - （3 - メトキシフェニル）プロピオン酸エチルエステ
ル（化合物 1 - 1 4 5）

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 4 6)

5

・ (2 S) - 3 - [4 - (4 - アミノフェニル) フェニル] - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 4 7)

10

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 4 8)

15

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) フェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 4 9)

20

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - ニトロフェニル] プロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 1 5 0)

25

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ

イド] - 3 - [4 - (4 - メチルフェニル) フェニル] プロ
ピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 5 1)

5 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - [4 - (4 - メチルフェニル) - 3 - ニトロフェニル]
プロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 1 5 2)

10 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - [4 - (3 - ニトロフェニル) フェニル] プロピオン
酸エチルエステル (化合物 1 - 1 5 3)

15 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ
カルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレ
イド] - 3 - [2 - (6 - メトキシナフチル)] プロピオン
酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 5 4)

20 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2
S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] -
3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物 1 - 1 5 5)

$[\alpha]_D^{20} - 14.1^\circ$ (c = 0.94, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3359, 2960, 173
25 8, 1651, 1520, 1487, 1372

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2

S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] -
3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物 1 - 156)

$[\alpha]_D^{20} - 30.0^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
5 IR (Film, cm^{-1}) 3338, 3030, 2960, 2872, 1741, 1643, 1519, 1192, 758, 698

• (2R) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2
10 S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] -
3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物 1 - 157)

$[\alpha]_D^{20} + 20.3^\circ$ (c = 0.27, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 2959, 1738, 163
15 4, 1520, 1257, 1193, 758, 698

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2
S) - 2 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキ
シエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジ
20 ルエステル (化合物 1 - 158)

$[\alpha]_D^{20} - 39.4^\circ$ (c = 0.15, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3335, 2937, 286
1, 1738, 1639, 1519, 1454, 1213,
25 758, 698

• (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ベンジルオキシカ

ルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニリル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-159)

$[\alpha]_D^{20} - 55.2^\circ$ ($c = 0.47$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3344, 3031, 2958, 1738, 1634, 1519, 1190, 756, 697

10 • (2S)-2-[3-[(2R)-2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニリル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-160)

$[\alpha]_D^{20} + 12.6^\circ$ ($c = 0.11$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3317, 2958, 1738, 1634, 1519, 1487, 1190, 756, 697

20 • (2R)-2-[3-[(2S)-2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニリル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-161)

25 • (2R)-2-[3-[(2R)-2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニリル)プロピオン酸ベンジルエステル

テル (化合物 1-162)

$[\alpha]_D^{20} + 21.0^\circ$ ($c = 0.97$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3326, 2958, 1740, 1633, 1520, 1189, 1111, 756, 6598

• (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-163)

$[\alpha]_D^{20} - 16.2^\circ$ ($c = 0.48$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3337, 2960, 1651, 1519, 1370, 1190

15 • (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸フェニルエステル (化合物 1-164)

20 $[\alpha]_D^{20} - 26.1^\circ$ ($c = 0.97$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3334, 2958, 2872, 1754, 1633, 1524, 1493, 1193, 752

25 • (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-165)

物 1 - 1 6 5)

$[\alpha]_D^{20} - 40.1^\circ$ (c = 0.96, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3853, 3339, 2955, 2873, 1738, 1651, 1520, 1455, 1191, 818, 747, 698

• (2R) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 6 6)

$[\alpha]_D^{20} + 21.0^\circ$ (c = 0.49, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3323, 2960, 1740, 1633, 1519, 1464, 1112, 747, 699

• (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1 6 7)

$[\alpha]_D^{20} - 43.1^\circ$ (c = 0.29, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3343, 2937, 2860, 1738, 1633, 1519, 1454, 1189, 751, 698

• (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ベンジルオキシカ

ルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物1-168)

$[\alpha]_D^{20} - 64.3^\circ$ ($c = 0.60$, クロロホルム)
5

IR (Film, cm^{-1}) 3333, 3033, 2958, 1742, 1633, 1520, 1455, 1189, 749, 698

10 • (2S)-2-[3-[(2R)-2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物1-169)

15 • (2R)-2-[3-[(2S)-2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物1-170)

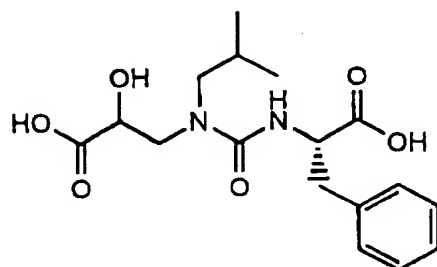
20 • (2R)-2-[3-[(2R)-2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸ベンジルエステル
(化合物1-171)

$[\alpha]_D^{20} + 25.4^\circ$ ($c = 0.59$, メタノール)
25 IR (Film, cm^{-1}) 3327, 2958, 1740, 1635, 1521, 1456, 1189, 751, 698

実施例 2

(2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 2 - 1)

5



10 (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 1、278 mg) のエタノール (3.4 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を攪拌しながら滴下し、さらに室温
15 で 30 分間攪拌する。反応液に 2 N 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物 2 - 1) 212 mg (88%) を非晶性粉末として得る。

20 $[\alpha]_D^{20} - 8.5^\circ$ ($c = 0.29$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 2963, 1736, 1610, 1531, 1207, 1108, 758, 701

実施例 2 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

25 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 2 - 2)

・ (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (tert.-ブトキシカルボニル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 2 - 3)

5

・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 2 - 4)

10

・ (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - tert.-ブトキシカルボニル - 4 - フェニルフェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 2 - 5)

15 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 2 - 6)

20 ・ (2 R S) - 3 - [3 - [(1 S) - 1 - tert.-ブトキシカルボニル - 2 - (2 - ナフチル) エチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 2 - 7)

25 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 2 - 8)

・ (2 R S) - 3 - [3 - [(1 S) - 1 - tert.-ブトキシ

カルボニル-2-(1-ナフチル)エチル]-1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸(化合物2-9)

5 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-[4-(2-ナフチル)フェニル]プロピオン酸(化合物2-10)

10 • (2RS)-3-[3-[(S)- α -tert.-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチル)フェネチル]-1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸(化合物2-11)

15 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-[4-(1-ナフチル)フェニル]プロピオン酸(化合物2-12)

20 • (2RS)-3-[3-[(S)- α -tert.-ブトキシカルボニル-4-(1-ナフチル)フェネチル]-1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸(化合物2-13)

25 • (2S)-2-[3-ベンジル-3-[(2RS)-2-カルボキシー-2-ヒドロキシエチル]ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物2-14)

- ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 2 - 1 5)
- 5 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 2 - 1 6)
- 10 ・ (2 R S) - 3 - (1 - カルボキシメチル - 1 - イソブチルウレイド) - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 2 - 1 7)
- 15 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - プロピオン酸 (化合物 2 - 1 8)
- 20 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - メチル酪酸 (化合物 2 - 1 9)
- 20 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] コハク酸 (化合物 2 - 2 0)
- 25 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - イミダゾリルプロピオン酸 (化合物 2 - 2 1)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - インドリルプロピオン酸 (化合物 2 - 2 2)

5

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 4 - フェニル酪酸 (化合物 2 - 2 3)

10 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸 (化合物 2 - 2 4)

15 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 (化合物 2 - 2 5)

20 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 (化合物 2 - 2 6)

25 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - メチルフェニル) プロピオン酸 (化合物 2 - 2 7)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -

(3-ニトロフェニル) プロピオン酸 (化合物 2-28)

・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -

5 (3-メトキシフェニル) プロピオン酸 (化合物 2-29)

・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -

10 [4 - (4-メトキシフェニル) - 3-ニトロフェニル] プロピオン酸 (化合物 2-30)

・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -

15 [4 - (4-メチルフェニル) - 3-ニトロフェニル] プロピオン酸 (化合物 2-31)

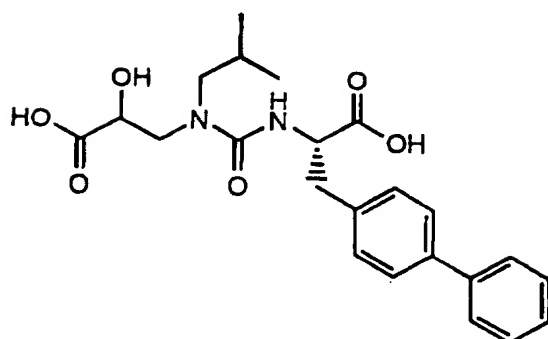
・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -

20 [4 - (3-ニトロフェニル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 2-32)

実施例 3

(2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イ

25 ソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3-1)



5

窒素雰囲気下、(2S)-2-[[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-2、500mg)のエタノール(16ml)溶液に、窒素を5分間吹き込む。5%パラジウムカーボン(50mg)を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌する。セライトろ過によりパラジウムカーボンを除去し、ろ液を減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物(化合物3-1)252mg(72%)を非晶性粉末として得る。

15

$[\alpha]_D^{20} -2.7^\circ$ ($c=0.48$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 1737, 1602, 1531, 1487, 1467, 1217, 762, 697

20

実施例3と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・(2S)-2-[[3-[(2RS)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-[4-(4-フルオロフェニル)フェニル]プロピオン酸(化合物3-2)

25

$[\alpha]_D^{20} -2.5^\circ$ ($c=0.32$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 1732, 1603, 1531, 1498, 1226, 1159, 1110, 1008, 819, 759

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 3 - 3)

$[\alpha]_D^{20} - 13.8^\circ$ ($c = 0.45$, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 2959, 1736, 1601, 1531, 1439, 1369, 1213, 746

- (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - カルボキシベンジル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 4)

$[\alpha]_D^{20} + 67.8^\circ$ ($c = 0.53$, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2964, 1732, 1606, 1533, 1467, 1415, 1390, 1248, 928, 762, 722, 700, 629

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 3 - 5)

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 6)

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 7)

- 7)

- (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
5 - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 3 - 8)

- (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
- イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合
10 物 3 - 9)

- (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
ソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 3
15 - 10)

- (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソ
ブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 3 -
20 11)

- (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (エトキシカルボ
ニル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒド
ロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 12)

25

- (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - [(2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル] フェネチル] - 1 - イソブチ

ルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 13)

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 14)

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - (5 - インダニルオキシカルボニル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 15)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 16)

15

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセチルアミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸 (化合物 3 - 17)

20

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 18)

25

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - インダニル) オキシカ

ルボニルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸
(化合物 3 - 19)

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - エトキシカルボニ
5 ル - 4 - フェニルフェネチル] - 1 - イソブチルウレイド]
- 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 20)

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - (2 - アセチルア
ミノ) エトキシカルボニル - 4 - フェニルフェネチル] - 1
10 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化
合物 3 - 21)

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - (2 - メトキシフ
ェノキシカルボニル) - 4 - フェニルフェネチル] - 1 - イ
15 ソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物
3 - 22)

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - (5 - インダニル
オキシカルボニル) - 4 - フェニルフェネチル] - 1 - イソ
20 ブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3
- 23)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
25 - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 3 - 24)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセチル

アミノ) エトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル]-3-
-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル) プロピオン
酸 (化合物 3-25)

5 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ヒドロキシ-2-
-(2-メトキシフェノキシカルボニル) エチル]-3-イ
ソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル) プロピオン酸
(化合物 3-26)

10 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ヒドロキシ-2-
-(5-インダニル) オキシカルボニルエチル]-3-イソ
ブチルウレイド]-3-(2-ナフチル) プロピオン酸 (化
合物 3-27)

15 • (2RS)-3-[3-[(1S)-1-エトキシカルボ
ニル-2-(2-ナフチル) エチル]-1-イソブチルウレ
イド]-2-ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3-28)

20 • (2RS)-3-[3-[(1S)-1-(2-アセチル
アミノ) エトキシカルボニル-2-(2-ナフチル) エチル]
-1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸
(化合物 3-29)

25 • (2RS)-3-[3-[(1S)-1-(2-メトキシ
フェノキシカルボニル)-2-(2-ナフチル) エチル]-
1-イソブチルウレイド]-2-ヒドロキシプロピオン酸
(化合物 3-30)

• (2 R S) - 3 - [3 - [(1 S) - 1 - (5 - インダニ
ルオキシカルボニル) - 2 - (2 - ナフチル) エチル] - 1
- イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化
5 合物 3 - 3 1)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 3 - 3 2)

10

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
- イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン
酸 (化合物 3 - 3 3)

15

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
ソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸
(化合物 3 - 3 4)

20

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソ
ブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 (化
合物 3 - 3 5)

25

• (2 R S) - 3 - [3 - [(1 S) - 1 - エトキシカルボ
ニル - 2 - (1 - ナフチル) エチル] - 1 - イソブチルウレ

イド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 36)

• (2RS) - 3 - [3 - [(1S) - 1 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - (1 - ナフチル) エチル]
5 - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸
(化合物 3 - 37)

• (2RS) - 3 - [3 - [(1S) - 1 - (2 - メトキシ
フェノキシカルボニル) - 2 - (1 - ナフチル) エチル] -
10 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸
(化合物 3 - 38)

• (2RS) - 3 - [3 - [(1S) - 1 - (5 - インダニ
ルオキシカルボニル) - 2 - (1 - ナフチル) エチル] - 1
15 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化
合物 3 - 39)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
20 - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化
合物 3 - 40)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
25 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェ
ニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 41)

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 4 2)

5

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 4 3)

10

・ (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - エトキシカルボニル - 4 - (2 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 4 4)

15 ・ (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (2 - アセチルアミノ) エトキシカルボニル - 4 - (2 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 4 5)

20 ・ (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) - 4 - (2 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 4 6)

25 ・ (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (5 - インダニルオキシカルボニル) - 4 - (2 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸

(化合物 3 - 4 7)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - エトキシカルボ
ニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
5 - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化
合物 3 - 4 8)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセチル
アミノ) エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3
10 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェ
ニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 4 9)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イ
15 ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸 (化合物 3 - 5 0)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2
- (5 - インダニル) オキシカルボニルエチル] - 3 - イソ
20 ブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル]
プロピオン酸 (化合物 3 - 5 1)

• (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - エトキシカルボニ
ル - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウ
25 レイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 5 2)

• (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (2 - アセチルア

ミノ) エトキシカルボニル - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 5 3)

5 • (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 5 4)

10 • (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - (5 - インダニルオキシカルボニル) - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 5 5)

15 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 3 - 5 6)

20 • (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - カルバモイルフェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 5 7)

25 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 5 8)

• (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - カルバモイル - 4

ーフェニルフェネチル]ー1ーイソブチルウレイド]ー2ー
ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3-59)

• (2S)ー2ー[3ー[(2RS)ー2ーカルバモイルー
5 2ーヒドロキシエチル]ー3ーイソブチルウレイド]ー3ー
(2ーナフチル)プロピオン酸 (化合物 3-60)

• (2RS)ー3ー[3ー[(1S)ー1ーカルバモイルー
2ー(2ーナフチル)エチル]ー1ーイソブチルウレイド]
10 ー2ーヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3-61)

• (2S)ー2ー[3ー[(2RS)ー2ーカルバモイルー
2ーヒドロキシエチル]ー3ーイソブチルウレイド]ー3ー
(1ーナフチル)プロピオン酸 (化合物 3-62)
15

• (2RS)ー3ー[3ー[(1S)ー1ーカルバモイルー
2ー(1ーナフチル)エチル]ー1ーイソブチルウレイド]
ー2ーヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3-63)

20 • (2S)ー2ー[3ー[(2RS)ー2ーカルバモイルー
2ーヒドロキシエチル]ー3ーイソブチルウレイド]ー3ー
[4ー(2ーナフチル)フェニル]プロピオン酸 (化合物 3
ー64)

25 • (2RS)ー3ー[3ー[(S)ー α ーカルバモイルー4
ー(2ーナフチル)フェネチル]ー1ーイソブチルウレイド]
ー2ーヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3-65)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 66)

10

• (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - カルバモイル - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 67)

• (2S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 3 - 68)

15 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 69)

20 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 70)

25 • (2S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 3 - 71)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2

ーヒドロキシエチル]ー3ーメチルウレイド]ー3ー(2ー
ナフチル)プロピオン酸(化合物3ー72)

・(2S)ー2ー[3ー[(2RS)ー2ーカルボキシー2
5ーヒドロキシエチル]ー3ーイソプロピルウレイド]ー3ー
(2ーナフチル)プロピオン酸(化合物3ー73)

・(2S)ー2ー[3ーベンジルー3ー[(2RS)ー2ー
カルボキシー2ーヒドロキシエチル]ウレイド]ー3ー(1
10ーナフチル)プロピオン酸(化合物3ー74)

・(2S)ー2ー[3ー[(2RS)ー2ーカルボキシー2
ーヒドロキシエチル]ー3ーメチルウレイド]ー3ー(1
15ーナフチル)プロピオン酸(化合物3ー75)

・(2S)ー2ー[3ー[(2RS)ー2ーカルボキシー2
ーヒドロキシエチル]ー3ーイソプロピルウレイド]ー3ー
(1ーナフチル)プロピオン酸(化合物3ー76)

20・(2S)ー2ー[3ーベンジルー3ー[(2RS)ー2ー
カルボキシー2ーヒドロキシエチル]ウレイド]ー3ー[4
ー(2ーナフチル)フェニル]プロピオン酸(化合物3ー7
7)

25・(2S)ー2ー[3ー[(2RS)ー2ーカルボキシー2
ーヒドロキシエチル]ー3ーメチルウレイド]ー3ー[4
(2ーナフチル)フェニル]プロピオン酸(化合物3ー78)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 7 9)

• (2 S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] ウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 8 0)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 8 1)

15

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソプロピルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 3 - 8 2)

20

• (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - カルボキシ - 4 - フェニルベンジル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 8 3)

25 • (2 R S) - 3 - [3 - [(S) - α - カルボキシ - 4 - (2 - ナフチル) ベンジル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 8 4)

- (2RS) - 3 - [3 - [(S) - α - カルボキシ - 4 - (1 - ナフチル) ベンジル] - 1 - イソブチルウレイド] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (化合物 3 - 85)

5

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 (化合物 3 - 86)

- 10
- (2S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 87)

- 15
- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 (化合物 3 - 88)

- 20
- (2S) - 3 - (3 - アミノフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 89)

- 25
- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸 (化合物 3 - 90)

- (2S) - 3 - [4 - (4 - アミノフェニル) フェニル] - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキ

シエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 9 1)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2
5 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
[4 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニル] プロピオン酸
(化合物 3 - 9 2)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2
10 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
[4 - (4 - メトキシフェニル) フェニル] プロピオン酸
(化合物 3 - 9 3)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2
15 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
[4 - (4 - メチルフェニル) フェニル] プロピオン酸 (化
合物 3 - 9 4)

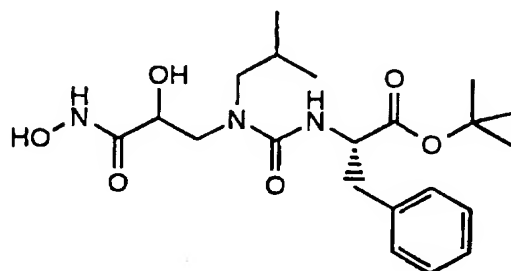
• (2 S) - 3 - [4 - (3 - アミノフェニル) フェニル]
20 - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキ
シエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化
合物 3 - 9 5)

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 2
25 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -
[2 - (6 - メトキシナフチル)] プロピオン酸 (化合物 3
- 9 6)

実施例 4

(2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 tert. - ブチルエステル
5 (化合物 4 - 1)

10



塩化ヒドロキシアニモニウム (1.34 g) のメタノール (33 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシド / メタノール (7.4 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌する。氷冷下、
15 (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 tert. - ブチルエステル (化合物 1 - 14、6.9 g) のメタノール (66 ml) 溶液に反応液を加え、氷冷下で 15 分間、さらに室温で一晩攪拌する。
20 反応液に 10% クエン酸を加えて pH を 5 に調整した後、減圧濃縮してメタノールを留去する。残った水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物 4 - 1) を得る。
25

実施例 4 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α -

(ヒドロキシカルバモイル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 4 - 2)

5 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオノヒドロキサム酸 (化合物 4 - 3)

10 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 4 - 4)

15 • (2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニルフェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 4 - 5)

20 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 4 - 6)

25 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 tert.- ブチルエ

ステル（化合物 4 - 7）

• (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(1S) - 1 - ヒドロキシカルバモイル - 2 - (2 - ナフチル) エチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert. - ブチルエステル（化合物 4 - 8）

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオノヒドロキサム酸（化合物 4 - 9）

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 tert. - ブチルエステル（化合物 4 - 10）

• (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(1S) - 1 - ヒドロキシカルバモイル - 2 - (1 - ナフチル) エチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert. - ブチルエステル（化合物 4 - 11）

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオノヒドロキサム酸（化合物 4 - 12）

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 4 - 1 3)

5

• (2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (2 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 4 - 1 4)

10

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 4 - 1 5)

15

• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 4 - 1 6)

20

• (2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 4 - 1 7)

25

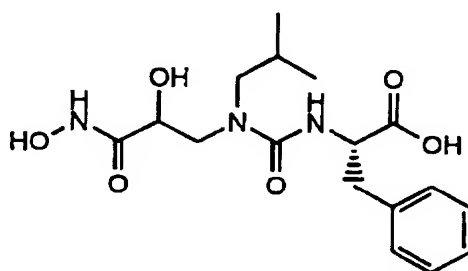
• (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド]

ド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸
 ドロキサム酸 (化合物 4 - 18)

実施例 5

5 (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 -
 ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
 ド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 5 - 1)

10



(2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 -
 ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
 15 ド] - 3 - フェニルプロピオン酸 tert.-ブチルエステル
 (化合物 4 - 1、0.85 g) に 6.5 N 塩化水素 / ジオキ
 サン (3 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応液を減
 圧濃縮し、得られる油状物を水に溶解する。この溶液を凍結
 乾燥して、標記化合物 (化合物 5 - 1) を得る。

20

実施例 5 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2 R S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α -
 (ヒドロキシカルバモイル) フェネチル] - 1 - イソブチル
 ウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 2)

25

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2
 R S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル]

ル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 3)

• (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α -
5 ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニルフェネチル] - 1 -
イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 4)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2
- ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイ
10 ド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 5 - 5)

• (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(1S) - 1
- ヒドロキシカルバモイル - 2 - (2 - ナフチル) エチル]
- 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 6)
15

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2
- ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイ
ド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 5 - 7)

20 • (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(1S) - 1
- ヒドロキシカルバモイル - 2 - (1 - ナフチル) エチル]
- 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 8)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2
25 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイ
ド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸
(化合物 5 - 9)

- ・ (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (2 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 10)

5

- ・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 5 - 11)

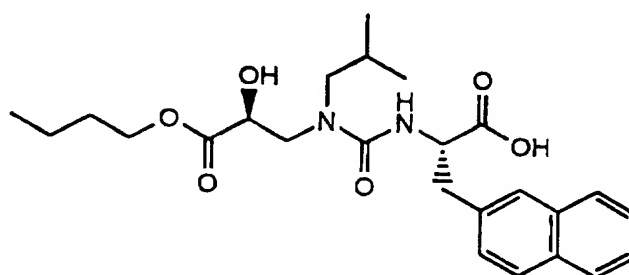
10

- ・ (2RS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - [(S) - α - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ナフチル) フェネチル] - 1 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 12)

15 実施例 6

- (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 6 - 1)

20



- 氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム (44 ml)、3 % 過酸化水素 (40 ml) および水 (140 ml) の混合溶液に、
- (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3

(2-ナフチル) プロピオン酸フェニルエステル (化合物
 1-163、23.5g) のテトラヒドロフラン (220ml)
 溶液を加え、さらに氷冷下で1時間攪拌する。反応液に
 5 チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、10%クエン酸を加
 えて酸性にし、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を飽和
 食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮す
 る。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、
 標記化合物 (化合物6-1) 11.9g (59%) を得る。

mp 77.5 ~ 80.0 °C

10 $[\alpha]_D^{20} -31.4^\circ$ (c = 0.99, クロロホルム)
 ム)

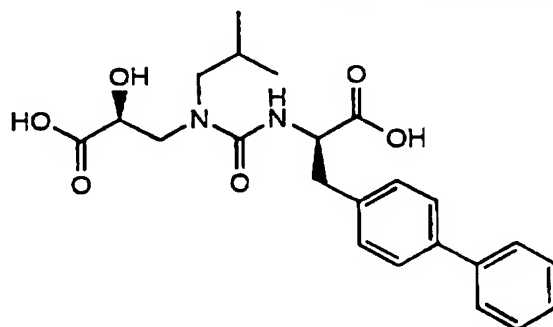
IR (KBr, cm^{-1}) 3267, 2961, 1745,
 1729, 1616, 1566, 1539, 1206, 1183,
 1100, 746

15

実施例 7

(2R) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2S) - 2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル] - 3-イソ
 プチルウレイド] プロピオン酸 (化合物7-1)

20



25 氷冷下、(2R) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2S) - 2-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシエ
 チル] - 3-イソプチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエ

ステル（化合物 1-157、235 mg）のエタノール（8 ml）溶液に、4 N 水酸化リチウム（0.26 ml）を加え、さらに氷冷下で 2 時間 30 分攪拌する。反応液に 5 % クエン酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物（化合物 7-1）96.5 mg（55 %）を非晶性粉末として得る。

10 $[\alpha]_D^{20} - 7.8^\circ$ ($c = 0.49$, クロロホルム)
 IR (KBr, cm^{-1}) 2958, 1732, 1602, 1532, 1487, 1209, 1108, 1075, 762, 697

実施例 7 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

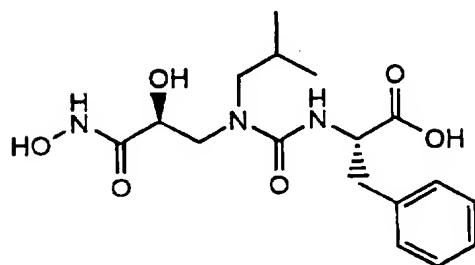
15 • (2R) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸（化合物 7-2）

$[\alpha]_D^{20} - 5.4^\circ$ ($c = 0.53$, クロロホルム)
 20 IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 1733, 1602, 1532, 1216, 1107, 903, 857, 818, 747

実施例 8

25 (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸（化合物 8-1）

5



窒素雰囲気下、(2S)-2-[[3-[(2S)-2-ベン
ンジルオキシカルバモイル-2-ヒドロキシエチル]-3-
イソブチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸（参考化
10 合物3-1、185mg）のテトラヒドロフラン（5ml）
溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン（18mg）
を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌する。セライトろ過により
反応液からパラジウムカーボンを除去し、ろ液を減圧濃縮し
て標記化合物（化合物8-1）145mg（定量的）を非晶
15 性粉末として得る。

$[\alpha]_D^{20} - 54.0^\circ$ ($c = 0.52$, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3283, 2960, 1736,
1626, 1532, 1456, 1204, 1082, 75
20 7, 702

実施例8と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・(2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[[3-[(2S)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル]-3-イソ
25 ブチルウレイド]プロピオン酸（化合物8-2）

mp 158.8~159.5℃（分解）

$[\alpha]_D^{20} - 24.5^\circ$ ($c = 0.48$, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 3433, 2926, 2361,

1 7 3 5, 1 5 9 6, 1 5 2 2, 1 4 4 6, 1 2 3 3, 1 1
1 2, 7 6 0, 6 9 7

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2
5 R) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソ
ブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 8 - 3)

$[\alpha]_D^{20} + 7.2^\circ$ (c = 0.49, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3851, 2960, 1732,
1604, 1532, 1388, 1216, 760, 698

10

• (2 R) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2
S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソ
ブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 8 - 4)

15 • (2 R) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2
R) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソ
ブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 8 - 5)

mp 163.0 ~ 163.5 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 25.0^\circ$ (c = 0.48, ジメチルス

20 ルホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 3388, 3166, 2960,
1736, 1715, 1588, 1519, 1280, 11
12, 833, 763

25 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2
S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] -
3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 8 - 6)

m p 110.5 ~ 112.2 °C

$[\alpha]_D^{20} -33.8^\circ$ (c=1.0, クロロホルム)

I R (K B r, cm^{-1}) 3423, 2956, 1755,
1720, 1624, 1529, 1485, 1449, 12
5 11, 1084, 759, 697

・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 8 - 7)

10 m p 92.0 ~ 93.5 °C

$[\alpha]_D^{20} -35.7^\circ$ (c=1.0, クロロホルム)

I R (K B r, cm^{-1}) 3375, 3271, 2960,
1746, 1618, 1579, 1540, 1205, 11
01, 845, 753, 696

15

・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 8 - 8)

20 $[\alpha]_D^{20} -8.8^\circ$ (c=0.92, ジメチルスルホキシド)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3436, 2938, 173
3, 1627, 1527, 1216, 1113, 1076,
758

25

・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル]

— 3 — イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 8 — 9)
 $[\alpha]_D^{20} - 53.8^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3269, 2959, 1729,
 5 1623, 1530, 1228, 1082, 761, 698

• (2S) — 2 — [3 — [(2S) — 2 — カルボキシ — 2 —
 ヒドロキシエチル] — 3 — イソブチルウレイド] — 3 — (2
 — ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8 — 10)

10 mp 140.8 ~ 142.0 °C (分解)
 $[\alpha]_D^{20} - 20.2^\circ$ ($c = 0.50$, ジメチルス
 ルホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 2961, 1733, 1602,
 1533, 1411, 1368, 1213, 1105

15

• (2S) — 2 — [3 — [(2R) — 2 — カルボキシ — 2 —
 ヒドロキシエチル] — 3 — イソブチルウレイド] — 3 — (2
 — ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8 — 11)

20 • (2R) — 2 — [3 — [(2S) — 2 — カルボキシ — 2 —
 ヒドロキシエチル] — 3 — イソブチルウレイド] — 3 — (2
 — ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8 — 12)

• (2R) — 2 — [3 — [(2R) — 2 — カルボキシ — 2 —
 25 ヒドロキシエチル] — 3 — イソブチルウレイド] — 3 — (2
 — ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8 — 13)

$[\alpha]_D^{20} + 20.8^\circ$ ($c = 0.51$, クロロホル

ム)

IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 1734, 1602,
1528, 1216, 1105, 817, 746

- 5 • (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - エトキシカルボニ
ル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] -
3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8 - 14)

mp 88.2 ~ 89.5 °C

$[\alpha]_D^{20} + 10.4^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

- 10 IR (KBr, cm^{-1}) 3378, 3189, 2968,
1746, 1617, 1570, 1469, 1392

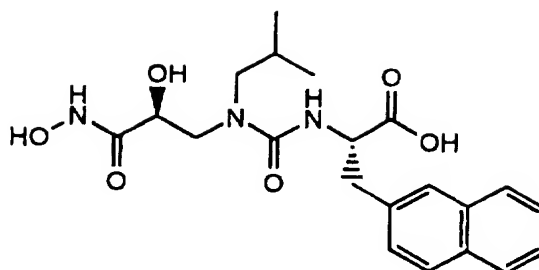
- (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - シクロヘキシルオ
キシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソブチル
15 ウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8
- 15)

$[\alpha]_D^{20} - 45.4^\circ$ ($c = 0.97$, クロロホル
ム)

- IR (Film, cm^{-1}) 3400, 2938, 286
20 2, 1732, 1615, 1531, 1450, 1216,
1119, 756

実施例 9

- (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ヒドロキシ - 2 -
25 ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド]
- 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 9 - 1)



5

氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム (0.3 ml)、3 % 過酸化水素 (0.28 ml) および水 (1.5 ml) の混合溶液に、(2S)-2-[3-[(2S)-2-ベンジルオキシカルバモイル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸フェニルエステル (参考化合物 3-3、175 mg) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液を加え、さらに氷冷下で 20 分間攪拌する。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、10 % クエン酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製した後、テトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で 20 % 水酸化パラジウムオンカーボン (8 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌する。セライトろ過により反応液からパラジウムカーボンを除去し、ろ液を減圧濃縮して標記化合物 (化合物 9-1) 40 mg (32 %) を非晶性粉末として得る。

$[\alpha]_D^{20} - 39.6^\circ$ ($c = 0.22$, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 2959, 1727, 1628, 1528, 1231, 909, 817, 745

[製剤例]

本発明化合物の経口剤および点眼剤の一般的な製剤例を以下に示す。

1) 錠剤

処方1 100mg中

5	本発明化合物	1mg
	乳糖	66.4mg
	トウモロコシデンプン	20mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
10	ステアリン酸 マグネシウム	0.6mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、
15 目的とするコーティング錠剤を得る（以下の処方の錠剤も同じ）。

処方2 100mg中

	本発明化合物	5mg
	乳糖	62.4mg
20	トウモロコシデンプン	20mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
	ステアリン酸 マグネシウム	0.6mg
	コーティング剤	2mg

25

処方3 100mg中

	本発明化合物	20mg
--	--------	------

	乳糖	5 1 m g
	トウモロコシデンプン	1 5 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
5	ステアリン酸 マグネシウム	1 m g
	タルク	1 m g
	コーティング剤	2 m g
処方 4 1 0 0 m g 中		
10	本発明化合物	4 0 m g
	乳糖	3 4 m g
	トウモロコシデンプン	1 0 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
15	ステアリン酸 マグネシウム	2 m g
	タルク	2 m g
	コーティング剤	2 m g
処方 5 2 2 0 m g 中		
20	本発明化合物	1 0 0 m g
	乳糖	6 7 m g
	トウモロコシデンプン	2 0 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	1 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
25	ステアリン酸 マグネシウム	4 m g
	タルク	4 m g
	コーティング剤	5 m g

2) カプセル剤

処方1 150mg中

本発明化合物 5mg

5 乳糖 145mg

本発明化合物と乳糖の混合比を変えることにより、本発明化合物の成分量が10mg/カプセル、30mg/カプセル、50mg/カプセル、100mg/カプセルのカプセル剤も
10 調製した。

3) 顆粒剤

処方1 100mg中

本発明化合物 30mg

マンニトール 46.5mg

15 ポリビニルピロリドンK-30 7mg

オイドラギットRL 15mg

トリアセチン 1.5mg

処方2 130mg中

20 本発明化合物 50mg

乳糖 55mg

バレイショデンプン 20mg

ヒドロキシプロピルセルロース 4mg

タルク 微量

25

4) 注射剤

処方1 10ml中

本発明化合物	10 ~ 100 mg
塩化ナトリウム	90 mg
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

5

発明の効果

[薬理試験]

エンドペプチダーゼ 24. 11 活性の測定法として、N-
 ダンシル-D-アラニル-グリシル-p-ニトロフェニルアラニ
 10 ル-グリシン (DAGNPG) を基質として用いて、グリシ
 ンと p-ニトロフェニルアラニン間のペプチド結合の切断の
 程度によって酵素活性を測定する Florentin らの方法が知
 られている (Anal. Biochem., 141, 62-69 (1984))。そこ
 で、この文献に記載された方法に準じて、本発明化合物のエ
 15 ンドペプチダーゼ 24. 11 への作用を検討した。

(実験方法)

酵素標品は、Malfloy らの方法 (J. Biol. Chem., 259, 1
 4365-14370 (1984)) に準じて、以下の方法によりラット腎
 臓から抽出したものをを用いた。

20 Wistar系ラットから腎臓を摘出し、トリス-塩酸緩
 衝液 (5 mM、pH 7.4、125 mMのD-マンニトール
 および12 mMの塩化マグネシウムを含む) 中でホモジナイ
 ズした後、低速遠心 (1,000 × g) して上清を得た。そ
 の上清を120分間高速遠心 (7,000 × g) して得られ
 25 たペレットをトリス-塩酸緩衝液 (2.5 mM、pH 7.4、
 62.5 mMのD-マンニトールおよび6 mMの塩化マグネ
 シウムを含む) に懸濁する。再度低速遠心、高速遠心の操作

をして得られたペレットをヘプス緩衝液（5 mM、pH 7.4）に懸濁することにより酵素標品を得た。

次に、本発明化合物の酵素標品への作用を検討するため、表1の組成の混合溶液を用いて下記の反応条件で反応させた。

5

表 1

10

トリスー塩酸緩衝液 (pH 7.4)	50 mM
DAGNPG	50 μ M
酵素標品	0.3 ~ 0.5 μ g 蛋白
被験化合物	10^{-11} ~ 10^{-4} M

上記溶液 150 μ l を 37℃ で 30 分間インキュベーションした。100℃ で 5 分間煮沸した後、トリスー塩酸緩衝液（50 mM、pH 7.4）を 1.35 ml 加え、5 分間中速遠心（5,000 \times g）して上清を得た。その上清の蛍光強度（波長 342 nm で励起、562 nm で発光）を測定した。

被験化合物の酵素標品に対する阻害作用の程度は、下記の式により求めた阻害率を用いた。

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

25

A : 被験化合物非存在下での反応液の蛍光強度

B : 被験化合物存在下での反応液の蛍光強度

(結果)

表 2 に実験結果の一例として、化合物 2-1、化合物 3-1、化合物 3-2、化合物 3-4、化合物 8-1、化合物 8-2、化合物 8-3、化合物 8-9、化合物 8-10 および 5 化合物 9-1 におけるエンドペプチダーゼ 24.11 を 50 % 阻害するのに要した濃度 (IC₅₀) を示す。

表 2

	IC ₅₀ (M)
10 化合物 2-1	5.4 × 10 ⁻⁹
化合物 3-1	1.1 × 10 ⁻⁹
化合物 3-2	3.1 × 10 ⁻⁹
化合物 3-4	6.5 × 10 ⁻⁸
15 化合物 8-1	3.2 × 10 ⁻¹⁰
化合物 8-2	9.5 × 10 ⁻¹⁰
化合物 8-3	2.1 × 10 ⁻⁹
化合物 8-9	1.6 × 10 ⁻¹⁰
化合物 8-10	4.8 × 10 ⁻⁹
20 化合物 9-1	2.7 × 10 ⁻¹⁰

表 2 から明らかなように、本発明化合物はエンドペプチダーゼ 24.11 活性を低濃度で顕著に阻害することが認められた。 25

以上のことから、本発明化合物は優れたエンドペプチダーゼ 24.11 阻害活性を有しており、エンドペプチダーゼ 2

4. 1 1 が関与する疾患である心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患等の治療剤および筋肉痛、片頭痛等に対する鎮痛剤として広い
- 5 医薬用途を有し、さらに、アンジオテンシン変換酵素に対する抑制活性を有していることを考え併せると、心不全、高血圧等の心血管系疾患治療剤として特に優れたものであることが明らかである。

10 産業上の利用可能性

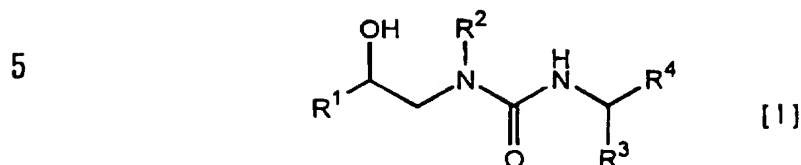
- 本発明はエンドペプチダーゼ 2 4. 1 1 に対して阻害作用を有し、心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患等の治療剤および筋肉痛、
- 15 片頭痛等に対する鎮痛剤として有用なヒドロキシ基を含有する新規 1, 3 - ジアルキルウレア誘導体に関するものである。

20

25

請求の範囲

1. 下記一般式[I]で示される化合物およびその塩類。



[式中、 R^1 はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

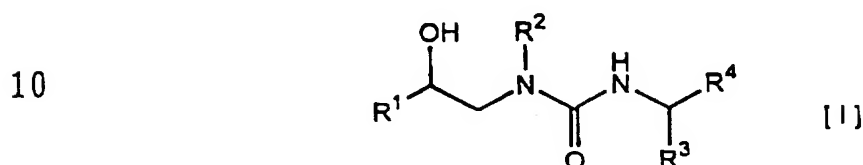
10 R^2 は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキレンジオキシ基から選択される基で置換されていてもよい。

15 R^3 は水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、イミダゾリル低級アルキル基、インドリル低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基、置換基を有していてもよいナフチル基、または置換基を有していてもよいナフチル低級アルキル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、
 20 ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（置換）フェニル基または（置換）ナフチル基から選択され、（置換）とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アル

コキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基
または低級アルキルアミノ基から選択される基で置換されて
いてもよいことを示す。

R^4 はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換され
5 ていてもよいカルボキシル基を示す。]

2. 下記一般式 [I] で表わされる化合物およびその塩
類。



[式中、 R^1 は低級アルキルエステル、炭素数 3 ～ 6 個の
シクロアルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アル
15 キルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエ
ステルもしくはインダニルエステル；アンモニア、低級アル
キルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミド；
またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル
基を示し、該フェニル低級アルキル、該フェニルおよび該フ
20 ェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低
級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アル
キレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキル
アミノ基から選択される基で置換されていてもよい。

R^2 は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示
25 し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、
低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低
級アルキレンジオキシ基から選択される基で置換されていて

もよい。

R^3 は水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、
低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキ
5 基、メルカプト低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル
基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、イミダゾリ
ル低級アルキル基、インドリル低級アルキル基、置換基を有
していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェ
ニル低級アルキル基、置換基を有していてもよいナフチル基、
または置換基を有していてもよいナフチル低級アルキル基を
10 示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒド
ロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、
ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（置換）フェ
ニル基または（置換）ナフチル基から選択され、（置換）と
はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アル
15 コキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基
または低級アルキルアミノ基から選択される基で置換されて
いてもよいことを示す。

R^4 は低級アルキルエステル、炭素数 3 ～ 6 個のシクロアル
キルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエス
20 テル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルも
しくはインダニルエステル；アンモニア、低級アルキルアミ
ンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミド；または
ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示
し、該フェニル低級アルキル、該フェニルおよび該フェニル
25 低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低級アル
キル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレン
ジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ

基から選択される基で置換されていてもよい。]

3. R^3 が置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基、置換基を
5 有していてもよいナフチル基、または置換基を有していても
よいナフチル低級アルキル基を示し、前記の置換基はハロゲン
原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、
低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アル
キルアミノ基、(置換)フェニル基または(置換)ナフチル
10 基から選択され、(置換)とはハロゲン原子、低級アルキル
基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオ
キシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基か
ら選択される基で置換されていてもよいことを示す請求項2
記載の化合物およびその塩類。

15

4. R^3 が置換基を有していてもよいフェニル低級アル
キル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキ
ル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジ
オキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基また
20 は(置換)フェニル基から選択され、(置換)とはハロゲン
原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、
低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級
アルキルアミノ基から選択される基で置換されていてもよい
ことを示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

25 5. R^3 が置換基を有していてもよいナフチル低級アル
キル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキ
ル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジ

オキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基から選択されることを示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

- 5 6. R^3 が置換基を有していてもよいベンジル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基または（置換）フェニル基から選択され、（置換）とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ
- 10 基またはアミノ基から選択される基で置換されていてもよいことを示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

7. R^3 が置換基を有していてもよいナフチルメチル基を示し、前記の置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、
- 15 ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基またはアミノ基から選択されることを示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

8. R^3 がフェニル基、ナフチル低級アルキル基または置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示し、前記の置換基はフェニル基またはハロゲン置換基フェニル基から選択されることを示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

- 25 9. R^2 が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はヒドロキシ基または低級アルコキシ基から選択される基で置換さ

れていてもよい請求項 2 から請求項 8 記載の化合物およびその塩類。

10. R^2 がイソブチル基を示す請求項 2 から請求項 8 記載の化合物およびその塩類。

11. R^1 が低級アルキルエステル、炭素数 3 ～ 6 個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくはインダニルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示し、 R^2 が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はヒドロキシ基または低級アルコキシ基から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニル
15 エステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 から請求項 8 記載の化合物およびその塩類。

12. R^1 が低級アルキルエステル、炭素数 3 ～ 6 個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくはインダニルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が低級アルキル基を、 R^4 が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニル
20 エステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 から請求項 8 記載の化合物およびその塩類。

- 1 3. R^1 が低級アルキルエステル、炭素数 3 ～ 6 個のシクロアルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくはインダニルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 がイソブチル基を、
5 R^4 が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 から請求項 8 記載の化合物およびその塩類。
- 10 1 4. R^1 がエチルエステル、ブチルエステル、シクロヘキシルエステルもしくはベンジルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示し、 R^2 が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、
15 該フェニル低級アルキル基のフェニル環はヒドロキシ基または低級アルコキシ基から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 がエチルエステル、フェニルエステルもしくはベンジルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 から請求項 8 記載の化合物およびその塩類。
- 20 1 5. R^1 がエチルエステル、ブチルエステル、シクロヘキシルエステルもしくはベンジルエステル；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が低級アルキル基を、 R^4 がエチルエステル、フェニルエステルもしくはベンジルエステルに変換されていてもよいカルボ
25 キシル基を示す請求項 2 から請求項 8 記載の化合物およびその塩類。

16. R^1 がエチルエステル、ブチルエステル、シクロ
ヘキシルエステルもしくはベンジルエステル；またはヒドロ
キサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が
イソブチル基を、 R^4 がエチルエステル、フェニルエステル
5 もしくはベンジルエステルに変換されていてもよいカルボキ
シル基を示す請求項2から請求項8記載の化合物およびその
塩類。

17. R^1 がエチルエステルまたはブチルエステルに変
10 換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が低級アルキル
基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級ア
ルキル基のフェニル環はヒドロキシ基または低級アルコキシ
基から選択される基で置換されていてもよく、 R^4 がカルボ
キシル基を示す請求項2から請求項8記載の化合物およびそ
15 の塩類。

18. R^1 がエチルエステルまたはブチルエステルに変
換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 が低級アルキル
基を、 R^4 がカルボキシル基を示す請求項2から請求項8記
20 載の化合物およびその塩類。

19. R^1 がエチルエステルまたはブチルエステルに変
換されていてもよいカルボキシル基を、 R^2 がイソブチル基
を、 R^4 がカルボキシル基を示す請求項2から請求項8記載
25 の化合物およびその塩類。

20. 2 - [3 - (2 - カルボキシー - 2 - ヒドロキシエ

チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸。

21. 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - カ
5 ルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソブチルウレ
イド] プロピオン酸。

22. 2 - [3 - (2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエ
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4 - フル
10 オロフェニル) フェニル] プロピオン酸。

23. 2 - [3 - (2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエ
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル)
プロピオン酸。

15

24. (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3
- [(2S) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル] -
3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸。

20 25. (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3
- [(2S) - 2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエ
チル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸。

26. (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - カルボキ
シ - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] -
25 3 - (2 - ナフチル
) プロピオン酸。

27. (2S) - 2 - [3 - [(2S) - 2 - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸。

5 28. 請求項1から請求項27記載の化合物またはその塩類を有効成分とするエンドペプチダーゼ24. 11阻害剤。

29. 請求項1から請求項27記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心血管系疾患、腎疾患、胃腸障害、痛
10 み、内分泌・代謝性疾患および自己免疫疾患から選択される疾患に対する治療剤。

30. 請求項1から請求項27記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心不全、高血圧、腎不全、下痢、胃酸
15 過多、筋肉痛、片頭痛、肥満症およびリウマチから選択される疾患に対する治療剤。

31. 請求項1から請求項27記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心血管系疾患治療剤。
20

32. 請求項1から請求項27記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心不全治療剤。

33. 請求項1から請求項27記載の化合物またはその
25 塩類を有効成分とする高血圧治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C275/10, C07C275/24, C07D233/64, C07D209/00,
A61K31/415, A61K31/22, A61K31/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C275/10, C07C275/24, C07D233/64, C07D209/00,
A61K31/415, A61K31/22, A61K31/17

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Pavel Majer "Journal of Organic Chemistry" Vol. 59, No. 7 (April: 1994), p. 1937-1938 Table I No. 1, 2, 4	1-2, 11-13 3-10, 14-27
A	JP, 58-32851, A (Schering Corp.), February 25, 1983 (25. 02. 83), Claim, example 17 & EP, 54862, B & AU, 8284947, A & PT, 75067, A & DK, 8202729, A & ZA, 8204303, A & FI, 8202174, A & DE, 3173075, A & IL, 66079, A & CA, 1304540, A	1 - 33
A	JP, 62-292753, A (Merck Patent G.m.b.H.), December 19, 1987 (19. 12. 87), Example 1, lower left column, page 4 & EP, 249096, B & DE, 3619508, A & AU, 8773833, A & ZA, 8704158, A	1 - 33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
February 9, 1996 (09. 02. 96)

Date of mailing of the international search report
March 5, 1996 (05. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))</p> <p>Int. Cl.⁸ C07C275/10, C07C275/24, C07D233/64, C07D209/00, A61K31/415, A61K31/22, A61K31/17</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))</p> <p>Int. Cl.⁸ C07C275/10, C07C275/24, C07D233/64, C07D209/00, A61K31/415, A61K31/22, A61K31/17</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS ON LINE</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>Pavel Majer "Journal of Organic Chemistry" Vol. 59 No.7(4月:1994), P. 1937-1938 Table I no. 1, 2, 4</td> <td>1-2, 11-13 3-10, 14-27</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 58-32851, A(シエリング・コーポレーション), 25. 2月. 1983(25. 02. 83), 特許請求の範囲及び実施例17 &EP, 54862, B&AU, 8284947, A &PT, 75067, A&DK, 8202729, A &ZA, 8204303, A&FI, 8202174, A</td> <td>1-33</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X A	Pavel Majer "Journal of Organic Chemistry" Vol. 59 No.7(4月:1994), P. 1937-1938 Table I no. 1, 2, 4	1-2, 11-13 3-10, 14-27	A	JP, 58-32851, A(シエリング・コーポレーション), 25. 2月. 1983(25. 02. 83), 特許請求の範囲及び実施例17 &EP, 54862, B&AU, 8284947, A &PT, 75067, A&DK, 8202729, A &ZA, 8204303, A&FI, 8202174, A	1-33
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X A	Pavel Majer "Journal of Organic Chemistry" Vol. 59 No.7(4月:1994), P. 1937-1938 Table I no. 1, 2, 4	1-2, 11-13 3-10, 14-27									
A	JP, 58-32851, A(シエリング・コーポレーション), 25. 2月. 1983(25. 02. 83), 特許請求の範囲及び実施例17 &EP, 54862, B&AU, 8284947, A &PT, 75067, A&DK, 8202729, A &ZA, 8204303, A&FI, 8202174, A	1-33									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>09. 02. 96</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>05.03.96</p>									
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)</p> <p>郵便番号100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官(権限のある職員)</p> <p>今村 玲英子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3445</p>									

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>&DE, 3173075, A&IL, 66079, A &CA, 1304540, A</p> <p>JP, 62-292753, A (メルク・パテント・ゲゼルシャフト ・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング), 19. 12月, 1987 (19. 12. 87), 第4頁左下欄, 実施例1</p> <p>&EP, 249096, B&DE, 3619508, A &AU, 8773833, A&ZA, 8704158, A</p>	1-33